

Adela Ruiz de la Cuesta Martín

Estudio del despertar intraoperatorio en cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea: monitorización mediante Entropía

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es

Martínez Ubieto, Javier
Miguelena Bobadilla, José María

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO DEL DESPERTAR INTRAOPERATORIO
EN CIRUGÍA CARDIACA BAJO CIRCULACIÓN
EXTRACORPÓREA: MONITORIZACIÓN MEDIANTE
ENTROPÍA

Autor

Adela Ruiz de la Cuesta Martín

Director/es

Martínez Ubieto, Javier
Miguelena Bobadilla, José María

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2013

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

***“ESTUDIO DEL DESPERTAR INTRAOPERATORIO EN
CIRUGÍA CARDIACA BAJO CIRCULACIÓN
EXTRACORPÓREA. MONITORIZACIÓN MEDIANTE
ENTROPÍA”***

AUTOR

ADELA RUIZ DE LA CUESTA MARTÍN

DIRECTORES

JOSÉ MARIA MIGUELENA BOBADILLA

JAVIER MARTINEZ UBIETO

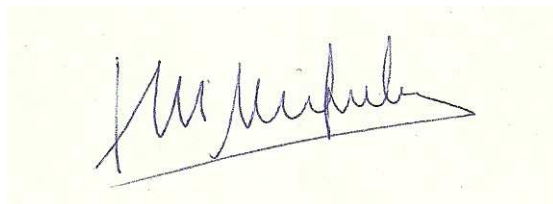
Zaragoza, Junio de 2013

El Dr. D. José M^a Miguelena Bobadilla, Profesor Titular de Patología y Clínica quirúrgicas del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Zaragoza

HACE CONSTAR:

Que la tesis doctoral titulada *“Estudio del despertar intraoperatorio en cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea. Monitorización mediante Entropía”* realizada por Dña. Adela Ruiz de la Cuesta Martín bajo mi dirección y tutela, reúne los requisitos de calidad necesarios para optar al título de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Zaragoza, Junio de 2013



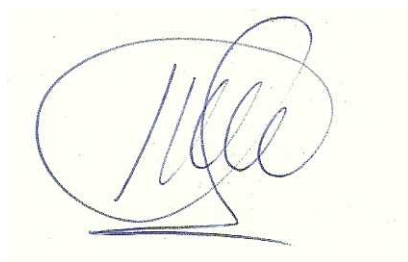
Fdo. Dr. D. José M^a Miguelena Bobadilla

El Dr. D. Javier Martínez Ubieta, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía,
Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Zaragoza

HACE CONSTAR:

Que la tesis doctoral titulada “*Estudio del despertar intraoperatorio en cirugía
cardíaca bajo circulación extracorpórea. Monitorización mediante Entropía*” realizada
por Dña. Adela Ruiz de la Cuesta Martín bajo mi dirección y tutela, reúne los requisitos
de calidad necesarios para optar al título de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Zaragoza, Junio de 2013



Fdo. Dr. D Javier Martínez Ubieta

A Fernando y Nicolás

AGRADECIMIENTOS:

Finalizado este trabajo quiero dar las gracias a todas las personas que de una u otra forma me han ayudado y han contribuido a su realización.

A mis padres, que siempre han creído en mí y me han animado a lograr mis objetivos.

A mis hermanos, los mejores que podría desear, por estar siempre a mi lado tanto en los momentos buenos como en los malos.

A Nicolás, lo mejor que tengo y que tanto me da sin pedir nada a cambio.

A Fernando, el amor de mi vida, que tanta paciencia tiene conmigo y siempre está dispuesto a ayudarme en todo lo que necesito. Sin él esta tesis no hubiera sido posible.

A mis amigas M^a Pilar Jubera, M^a Cristina Carluccio y Patricia Serrano: gracias por vuestros ánimos y los ratos buenos compartidos.

A los Dres. M^a Dolores Viú, José M^a Abengoechea y Juan Nuñez que tanto me han enseñado en estos años.

A los Dres. José M^a Miguelena y Javier Martínez Ubieto, mis directores de tesis, por su confianza, por su constante estímulo, por su disponibilidad en todo momento y por el apoyo en la realización de este trabajo.

Al Dr. Diego Júdez Legaristi, por su gran ayuda en la realización de este trabajo.

A todos los miembros del Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), en especial a Luis Muñoz, Jose M^a Sanz, Jesús Gil, Natividad Quesada, Ana Asensio, Sonia Ortega y Ana Pascual, compañeros y amigos.

ÍNDICE

ÍNDICE:

1. TÍTULO.....	12
2. INTRODUCCIÓN.....	14
<i>2.1. Tema del Proyecto de Tesis.....</i>	<i>15</i>
2.1.1. Definición.....	15
2.1.2. Antecedentes históricos.....	18
2.1.3. Frecuencia de aparición y trascendencia.....	24
2.1.4. Etiología.....	28
2.1.5. Medidas de prevención y monitorización.....	46
<i>2.2. Revisión de los conocimientos y justificación del tema.....</i>	<i>54</i>
2.2.1. Revisión de los conocimientos y justificación del tema.....	54
2.2.2. Monitor de Entropía.....	56
2.2.3. Fármacos empleados.....	66
<i>2.3. Fundamentos de la tesis.....</i>	<i>91</i>
2.3.1. Memoria implícita y memoria explícita.....	92
2.3.2. Niveles de función cognitiva y despertar intraoperatorio.....	95
2.3.3. Fases de la anestesia. Planos de profundidad anestésica	98
2.3.4. Repercusión para el paciente.....	104
2.3.5. Repercusión para el anestesiólogo.....	104

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	106
4. OBJETIVOS.....	108
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	110
5.1. <i>Diseño.....</i>	<i>111</i>
5.2. <i>Modelo de estudio.....</i>	<i>111</i>
5.3. <i>Población.....</i>	<i>111</i>
5.4. <i>Criterios de selección de la muestra.....</i>	<i>112</i>
5.5. <i>Método de obtención de la muestra.....</i>	<i>113</i>
5.6. <i>Tamaño muestral.....</i>	<i>113</i>
5.7. <i>Descripción el estudio.....</i>	<i>116</i>
5.8. <i>Materiales.....</i>	<i>121</i>
5.9. <i>Tests estadísticos.....</i>	<i>131</i>
5.10. <i>Cronograma.....</i>	<i>132</i>
5.11. <i>Normas éticas.....</i>	<i>134</i>
6. RESULTADOS.....	136
6.1. <i>Población a estudio.....</i>	<i>137</i>
6.2. <i>Población analizada.....</i>	<i>138</i>
6.3. <i>Población analizada por despertar intraoperatorio.....</i>	<i>145</i>
6.4. <i>Población monitorizada con Entropía controlando por mantenimiento o no con Sevofluorane.....</i>	<i>153</i>
6.5. <i>Población monitorizada con Entropía diferenciando por despertar intraoperatorio.....</i>	<i>161</i>
6.6. <i>Fase I: Sevofluorane versus DIO.....</i>	<i>170</i>

6.7. Fase II: Entropía y DIO.....	176
7. DISCUSIÓN.....	181
7.1. Sobre el tema del estudio.....	182
7.2. Sobre la población a estudio.....	187
7.3. Sobre la población anallizada y el DIO.....	188
7.4. Fase I y DIO.....	202
7.5. Fase II y DIO.....	214
8. CONCLUSIONES.....	222
9. ANEXOS.....	225
- Anexo 1: Bibliografía.....	226
- Anexo 2: Tabla Access de recogida de datos.....	227
- Anexo 3: Clasificación de riesgo ASA.....	228
- Anexo 4: Consentimiento informado.....	230
10. BIBLIOGRAFÍA.....	232

1. TÍTULO

1. TÍTULO.

“ESTUDIO DEL DESPERTAR INTRAOPERATORIO EN CIRUGÍA
CARDIACA BAJO CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA. MONITORIZACIÓN
MEDIANTE ENTROPÍA”.

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia.

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. 2010-2011.

Autora: Adela Ruiz de la Cuesta Martín

Directores: Dr. D. Jose M^a Miguelena Bobadilla

Dr. D. Javier Martínez Ubieto.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN:

2.1 Tema de la Tesis.

2.1.1. Definición de “Despertar intraoperatorio”.

Actualmente se considera que el estado anestésico se compone de dos entidades diferentes: la *anestesia* y la *profundidad anestésica*.

- La primera de dichas entidades o **anestesia**, constituye un estado de inconsciencia que se acompaña de la pérdida de nocicepción pero sin que exista interferencia con las funciones vitales. Esto conlleva la incapacidad, del paciente anestesiado, de responder ante un estímulo nocivo o de recordarlo. No incluye la analgesia ni la parálisis.
- La **profundidad anestésica** es la inhibición de la respuesta refleja somática y autonómica ante un estímulo nociceptivo. Ocurre a un nivel inferior al cortex cerebral y puede no estar relacionado con el estado de conciencia que presenta el paciente.

Por el contrario, el **despertar intraoperatorio (DIO)**, puede ser considerado como un estado de alerta y percepción de diferentes sensaciones, que es compatible con la anestesia general. La aparición de un DIO puede detectarse por la existencia de

memoria explícita o implícita de los sucesos o episodios de los mismos acaecidos durante la intervención quirúrgica.

La memoria explícita o *recuerdo consciente y espontáneo* se puede detectar a través de una entrevista postoperatoria, pero para la detección de la memoria implícita (o *recuerdo inconsciente*) se requieren pruebas psicológicas que son muy difíciles de realizar en la práctica anestésica de rutina.

Ambos tipos de memoria son independientes y disociables^{1,2}.

Se define como **despertar intraoperatorio (DIO)** el estado en el que el paciente ha sido consciente de los sucesos ocurridos durante la anestesia general y es capaz de narrarlo una vez finalizada ésta.

El recuerdo del despertar intraoperatorio (DIO) tras la cirugía bajo anestesia general, es un evento adverso infrecuente pero bien descrito³, que puede desencadenar un trastorno de estrés postraumático.

La posibilidad de que un paciente sometido a una intervención quirúrgica bajo anestesia general se encuentre despierto y experimente dolor durante dicha intervención y, sobre todo, que ésto pueda recordarlo en el postoperatorio, plantea una situación preocupante no sólo para los pacientes, sino también para los anestesiólogos. Por añadidura, existen pruebas experimentales de que la memoria explícita o recuerdo consciente de episodios intraquirúrgicos constituye solamente la punta de un iceberg⁴ y es posible que exista una alta incidencia de percepción inconsciente durante la anestesia general.

En la clínica, Jones y Konieczko⁵ describieron cuatro niveles en la función cognitiva en pacientes intervenidos bajo anestesia general (Tabla 1):

Tabla 1: Niveles de función cognitiva bajo anestesia general*.

Nivel 1	Percepción consciente sin amnesia (con <i>memoria explícita</i>)
Nivel 2	Percepción consciente con amnesia (<i>sin memoria explícita</i>)
Nivel 3	Percepción subconsciente con amnesia (con <i>memoria implícita</i>)
Nivel 4	Ausencia de percepción intraoperatoria (inconsciencia, <i>sin memoria implícita ni explícita</i>)

* *Modificado de Jones y Konieczko.*

El “Nivel 1” corresponde al estado de “despierto”, en el que los pacientes pueden recordar los acontecimientos de forma habitual (memoria explícita). Los “Niveles 2 y 3” representan niveles de consciencia en los que no existen los recuerdos espontáneos, aunque la percepción de algunos hechos puede manifestarse como cambios en el comportamiento posterior del sujeto (memoria implícita). Como ya hemos señalado, la memoria implícita es la memoria *inconsciente*, que ayuda a la realización de las tareas pero sin que sea necesario tener conciencia previa de las mismas. A su vez, la memoria explícita es la recolección *consciente* de las *experiencias previas* (recuerdo explícito) o de la *información factual* (memoria semántica).

Los pacientes que presentan un DIO, no tienen necesariamente que tener un recuerdo explícito de los hechos. Ocurre lo mismo con la memoria explícita y la implícita: no están necesariamente unidas y pueden existir la una sin la otra.

2.1.2. Antecedentes históricos.

Desde el principio de la historia de la Anestesia, la probabilidad de que los pacientes anestesiados tuvieran recuerdo intraoperatorio ha sido motivo de preocupación para los anesthesiólogos⁶. Así mismo, esta preocupación es también compartida por los pacientes, ya que el 54% de los pacientes que van a ser intervenidos manifiestan su temor a estar conscientes durante la anestesia⁷.

Antes de la introducción de la anestesia quirúrgica en 1845, el dolor y la memoria explícita se consideraban una parte obligada de la intervención quirúrgica. Es a partir de las experiencias de **Wells** con *óxido nitroso* en 1845 y de las experiencias de **Morton** con *éter* en 1846, cuando se inicia la era de las intervenciones quirúrgicas con el paciente inconsciente y sin memoria del hecho, aunque muchos enfermos, por entonces resultaban anestesiados de forma superficial e incontrolada.

En el segundo tercio del s.XX, la anestesia evoluciona lo suficiente como para permitir a **Guedel** describir en 1937 los diferentes *planos anestésicos* o niveles de intensidad del efecto anestésico, que permitían disminuir el riesgo de despertar intraoperatorio o de conservar la memoria del evento quirúrgico.

La introducción clínica de los relajantes neuromusculares⁸ a principios de los años 40 hace posible la anestesia en planos más superficiales, evitando así los efectos secundarios de una anestesia más profunda. Sin embargo, el bloqueo neuromuscular también impedía que pacientes anestesiados inadecuadamente comunicaran mediante

movimientos, bien voluntarios o involuntarios, esta situación. En presencia del curare, los llamados signos de la anestesia de Guedel habían desaparecido y existía la posibilidad de mantener despierto a un paciente paralizado. **Claude Bernard** ya había anticipado en 1878 el terror y sufrimiento de dicha situación⁹. Por eso distintos autores^{10,11} empiezan a recomendar el uso prudente de los relajantes neuromusculares, como se recoge en distintos artículos de la época – entre ellos un editorial de Lancet (1945)¹².

La primera referencia escrita sobre el DIO data de 1908¹⁰. En sus memorias **G.W.Crile**, importante cirujano americano de finales del s.XIX y principios del s. XX al que se le atribuye la primera transfusión eficaz sanguínea de un humano a otro (1906) en EEUU, describe el primer caso fidedigno de DIO. Durante los estudios que realizaba sobre el shock en cirugía, experimentó con mezclas gaseosas de óxido nitroso y oxígeno para intentar evitar los efectos deletéreos del éter y el cloroformo durante la anestesia. En sus memorias nos relata como una mujer “extremadamente inteligente” intervenida de cirugía abdominal bajo anestesia general con óxido nitroso y oxígeno, reproduce palabra por palabra el diálogo que se mantuvo durante su intervención. Este hallazgo casual llevó a G.W.Crile a investigar los efectos de diferentes concentraciones de óxido nitroso en el gas inhalado, así como a desarrollar la *anestesia general balanceada*, suplementado el agente inhalatorio con fármacos intravenosos como hioscina, morfina y atropina¹³.

Artusio, en 1953¹⁴, demostró que un paciente bajo anestesia superficial, además de ser capaz de obedecer órdenes, podía tener analgesia y amnesia, (algo que ya había intuído **Snow** en 1847⁶). Posteriormente, **Cheek** demostró mediante el uso de hipnosis

postoperatoria, que pacientes intervenidas de cirugía ginecológica podían retener información intraoperatoria auditiva pese a no ser conscientes de ello¹⁵. En concreto Cheek observó que algunas pacientes, con un postoperatorio inhabitualmente penoso, al someterlas a hipnosis eran capaces de recordar frases o conversaciones de contenido negativo relacionadas con ellas y que habían tenido lugar durante la intervención quirúrgica. A raíz de este hecho sugirió que esta *memoria inconsciente* podía haber influido negativamente en su evolución clínica.

Unos años más tarde, en 1965, **Levinson** atribuyó a esa misma causa la depresión postoperatoria que observó en una paciente. Sometida a hipnosis, la paciente repitió comentarios del cirujano sobre lo que consideraba (equivocadamente) un tumor maligno¹⁶. Dicha observación suscitó un polémico estudio en el que el propio Levinson simuló una crisis de hipoxia de consecuencias graves en diez pacientes sometidos a cirugía oral bajo anestesia general¹⁷. Finalizado el procedimiento, ningún paciente refirió recordar nada. Sin embargo, un mes más tarde y bajo hipnosis, cuatro de los citados pacientes fueron capaces de repetir las palabras de Levinson en las que “anunciaba la crisis y pedía al cirujano que detuviera la operación”. Hay que destacar que otros cuatro pacientes más del citado grupo refirieron que “algo malo había sucedido” aunque no supieron precisar qué. Según Levinson, sus pacientes, aun estando inconscientes, habían procesado y conservado la información intraoperatoria.

Los primeros artículos científicos que hacen referencia al DIO encontrados en la bibliografía datan de 1960. En ellos **R. Hutchinson**, tomando como referencia las publicaciones más relevantes de casos de despertar intraoperatorio en pacientes sometidos a anestesia general descritos entre los años 1950 y 1959^{18,19,20,21}, realiza el primer cálculo de la incidencia de DIO²². En este estudio, a lo largo de diez semanas, se

entrevistaron todos los pacientes intervenidos (cirugía general, cirugía de urgencia, ginecología y neurocirugía), excluyendo los pacientes menores de 16 años y los sometidos a cirugía intracraneal. Se entrevistó un total de 656 pacientes, que se clasificaron en cuatro grupos en dependencia de la utilización o no de relajantes musculares y de la duración de su acción. La anestesia general se mantuvo usando una mezcla de oxígeno y óxido nitroso en todos los casos. Se detectó la presencia de DIO en 6 casos, todos ellos pertenecientes al grupo en el que se usaron dosis elevadas de relajantes musculares de vida media larga y respiración controlada (216 pacientes). Esto supuso una incidencia de DIO del 2'78 % en este último grupo y del 0'91% en todos los casos analizados.

Durante las décadas de los años 60 y 70 continuaban documentándose casos de DIO²³, principalmente en pacientes intervenidas de cirugía obstétrica^{24,25,26,27,28,29,30} (cesáreas) bajo anestesia general en la que se usaba como único agente anestésico el *óxido nitroso* mezclado con oxígeno para evitar los efectos deletéreos de otros fármacos sobre el feto, y en las cirugías de by-pass cardiopulmonar en las que al usar concentraciones de anestésicos volátiles más bajas debido a que pueden deprimir la función cardiaca así como por el rápido aclaramiento farmacológico que produce la bomba de circulación extracorpórea²³, se producían más esas situaciones de DIO.

Los pacientes que permanecían despiertos durante la cirugía, relataban experiencias que variaban desde la percepción de *dolor* intraquirúrgico (afortunadamente lo menos frecuente) hasta la *percepción visual* o auditiva, pasando por percepciones *táctiles* no específicas y sensación de *calor* (generalmente referida a la nocicepción de líquido derramado repentinamente sobre el abdomen previo a realizar una incisión abdominal)^{31,32,33}. Algunos pacientes relataron sufrir cuadros severos de ansiedad, con

pesadillas recurrentes, en los días posteriores a la intervención quirúrgica³⁴. Más tarde, **Blacher**³⁵ describió en estos pacientes, un cuadro neurótico de *estrés postraumático* caracterizado por pesadillas, irritabilidad y preocupación por la muerte. Cuatro de los cinco pacientes recogidos habían sido sometidos a cirugía cardíaca recientemente. Así mismo, Blacher subrayó que los pacientes no estaban seguros de si habían estado o no despiertos durante la intervención y que sus síntomas se aliviaron cuando sus sospechas fueron confirmadas.

Es también, en las décadas de los años 60 y 70 cuando comienzan a utilizarse *fármacos* en la premedicación e inducción anestésica con el objetivo de evitar los casos de DIO o de minimizar sus consecuencias, si estos se producen^{36,37,38,26,27,39}. Se realizan los primeros análisis de los *factores* que pueden conducir a la aparición de DIO^{40,23,41} y se intenta *monitorizar* la profundidad hipnótica^{42,43,44,45,46}. Así mismo se lleva a cabo el primer estudio sobre la incidencia de DIO en niños⁴⁷.

En las décadas de los años 80 y 90 existe un resurgir de la investigación en el DIO: comienzan a definirse sus posibles causas, factores de riesgo y medidas de prevención^{48,49,50}. Se toma conciencia de las dificultades metodológicas existentes, así como de la complejidad de la monitorización de la profundidad anestésica^{51,52,53,54}.

Recobra interés el “*Síndrome de stress postraumático*”^{55,56,57}, consecuencia de estos fenómenos de DIO, y las **repercusiones legales** que derivan del mismo⁵⁸.

La memoria inconsciente (*implícita*) y el DIO (*explícita*) constituyen una línea de investigación en anestesia de suma importancia y de la que se publican, durante esos años, excelentes revisiones^{59,60,61,2,62} y editoriales^{63,64,65}.

Las conclusiones difundidas en 2004 por la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*⁶⁶ dieron la voz de alerta sobre la importancia del DIO. Existían documentos que habían tenido poca difusión, como los pertenecientes a la *American Association of Nurse Anesthetists* (“*Considerations for policy development: unintended intraoperative awareness*”)⁶⁷, el del Departamento de Anestesiología de los Hospitales Universitarios de Cleveland (“*Unintended intraoperative awareness during General Anesthesia*”)⁶⁸ y el del *Ministry of Health and Long-Term Care* de Ontario (Canadá)^{69,70}

En octubre de 2005, la *American Society of Anesthesiologists* editó el primer y más completo informe bajo el título “***Practice Advisory for Intraoperative Awareness and Brain Function Monitoring***”⁷¹, que incluía una revisión sistemática de las evidencias científicas sobre todas las medidas de *prevención, diagnóstico y tratamiento* del DIO. Estas recomendaciones serán muy posiblemente la base sobre la que elaborar otras guías en el futuro.

Además, es necesario que estas recomendaciones sean revisadas periódicamente en dependencia de los avances tecnológicos que vayan surgiendo en el campo de la monitorización de la profundidad hipnótica, de las resoluciones que se adopten en los foros nacionales e internacionales sobre DIO y de las revisiones sistemáticas de los trabajos científicos sobre el citado tema. Así mismo estas recomendaciones deberán ser modificadas a la vista de los resultados de la aplicación de las medidas de profilaxis, detección y tratamiento del DIO^{72, 73}.

2.1.3. Frecuencia de aparición y trascendencia.

A pesar de la baja frecuencia de presentación del DIO⁷⁴ en la actualidad (del 0'1% al 0'2% para todas las cirugías realizadas bajo anestesia general), su aparición es un motivo de preocupación significativa en los pacientes⁷⁵ y frecuentemente se asocia con secuelas psicológicas adversas que incluyen síntomas asociados al **trastorno de estrés postraumático**^{74,76,56}.

Desde el primer caso de DIO, reportado por Winterbottom en 1950²¹, en el que se relatan las sensaciones de una paciente intervenida de una pancreatectomía subtotal, tanto los pacientes como los anestesiólogos y más recientemente incluso los tribunales de justicia⁵⁸, han mostrado un creciente interés por el tema. Los pacientes que presentan un DIO refieren fundamentalmente sensaciones relacionadas con la percepción auditiva y con la incapacidad para moverse o parálisis. En frecuencia les siguen aquellos pacientes que percibieron dolor. Otras sensaciones que describen los pacientes son impotencia, ansiedad, miedo y pánico⁵⁶. En el estudio realizado por **Moerman** en 1993, el 70% de los pacientes que experimentaron un DIO y que fueron incluídos en su estudio, referían efectos secundarios desagradables después de la intervención quirúrgica, como eran alteraciones en el ritmo del sueño, en sus contenidos y pesadillas. También relataban fenómenos de “flashbacks” y ansiedad diurna inexplicable. Pero sólo el 35% de los pacientes informaron a los anestesiólogos de lo ocurrido.

Schwender⁵⁷, en un estudio efectuado cinco años más tarde, señala que las percepciones auditivas figuran en el 100% de los pacientes que presentaron un DIO y que participaron en su estudio. De estos pacientes, el 77'7% comprendieron y fueron

capaces de reproducir las conversaciones escuchadas durante el episodio de DIO. El 46% de estos pacientes tuvieron percepciones visuales y de éstos, la mitad, fueron capaces de reconocer objetos o caras. Es alarmante señalar que casi un 65% de los participantes en el trabajo manifestaron haber sentido que les tocaban, el 6% refirieron dolor moderado y lo más grave es que casi un 17% padecieron dolor intenso durante la intervención. Aproximadamente la mitad del total manifestaron haber sentido impotencia, ansiedad, miedo y/o pánico, y casi el 40% terror ante la situación.

Todos ellos sabían que el evento vivido (DIO) había sido real. La mitad relataron efectos secundarios desagradables en forma de ansiedad, pesadillas y síndrome de stress postraumático que requirió tratamiento médico especializado (6'6%). Así mismo, casi la mitad de todos los entrevistados concedieron especial importancia a las repercusiones emocionales del DIO, así como a su evolución. La precisión de la percepción sensorial indica un alto nivel de rendimiento cognitivo de los pacientes durante el despertar intraoperatorio.

Otros autores van más allá y cifran las secuelas psicológicas del DIO en un 70%^{1,60,77}. Estas secuelas son a veces severas y se prolongan en el tiempo en forma de neurosis, que se manifiesta como estado de ánimo sumamente irritable, y como ya hemos señalado con anterioridad insomnio, pesadillas, nivel elevado de ansiedad, síndrome depresivo y preocupación por la muerte. Cuando este cuadro neurótico se prolonga en el tiempo puede conducir al desarrollo de un trastorno de stress postraumático (TEPT), mucho más grave y caracterizado por el revivir el episodio de DIO tanto durante el estado de vigilia como de sueño. Incluye también alteraciones del sueño, depresión y anulación de los estímulos asociados con el citado episodio, así como una desconfianza y rechazo— aparentemente injustificados — hacia los médicos, hospitales y sobre todo ante la posibilidad de una nueva intervención quirúrgica.

Cuando los síntomas persisten, el paciente requiere tratamiento psiquiátrico⁷⁸. Es muy importante remarcar que la mayoría de los pacientes que experimentaron dolor sufren secuelas psicológicas, y que la probabilidad de desarrollar un TEPT parece estar íntimamente relacionada con la experiencia previa de *dolor severo*.

Por otro lado, aunque en la literatura científica existen trabajos que afirman que durante la anestesia general se producen fenómenos de aprendizaje⁶⁰, en la actualidad no existen pruebas concluyentes de este hecho ni evidencia de que la memoria o recuerdo subconsciente de sucesos intraoperatorios influya de modo adverso sobre la conducta postoperatoria.

Si un paciente relata un episodio de DIO durante una intervención quirúrgica, los profesionales sanitarios no debemos ignorarlo y sugerirle que se lo ha imaginado o que lo ha soñado, ya que con ello podríamos empeorar su situación psíquica. El anestesiólogo debe mantener una conversación sincera con el paciente y reconocer que es posible que durante periodos de la intervención el paciente estuviese consciente, ya que al parecer, de este modo, la recuperación de los pacientes es más rápida y con menos secuelas psicológicas (aunque siempre existe la posibilidad de una reclamación por negligencia^{1,2,62}).

Además, el DIO puede tener **consecuencias médico-legales**, como revela el análisis de los casos judiciales cerrados o con sentencia firme sin posibilidad de recurso de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA): representa el 1'9% del total de 4183 fallos judiciales entre 1961 y 1995. Las mujeres afectadas son el triple que los hombres⁵⁸.

El estudio finlandés de *Ranta* (1997)⁷⁹ también recoge las reclamaciones de compensación de daños secundarios a tratamientos médicos y que se presentaron entre 1987 y 1993: existieron cuatro casos de memoria o recuerdo consciente entre las 391 solicitudes referidas a la anestesia, de un total de 23363 demandas.

2.1.4. Etiología.

El DIO es, a menudo, la consecuencia de una escasa profundidad en la técnica anestésica empleada o de la utilización de fármacos anestésicos en dosis menores a las realmente requeridas por el paciente^{50,58}.

Como ya hemos dicho, la ASA (*American Society of Anesthesiologists*) revela que, en la actualidad, la incidencia global de DIO es superior al 0'1% y representa el 1'9% de las causas de reclamaciones por mala praxis⁵⁸. Respecto a la incidencia de DIO, hay que destacar el estudio multicéntrico que **Sebel** realizó en 2004 en Estados Unidos⁸⁰. En él incluía a 19575 pacientes que habían sido intervenidos bajo anestesia general, por diferentes patologías, en siete centros hospitalarios diferentes. Determinó una incidencia de DIO de un 0'13% (excluyendo los casos dudosos de DIO) y a partir de estos datos estimó que en Estados Unidos pueden ocurrir hasta 26000 casos de DIO/año (dado que se realizan aproximadamente 20 millones de anestесias generales al año).

La justificación del estudio de Sebel era que los únicos datos de incidencia de DIO de que se disponían, procedían de estudios de fuera de los EEUU: el estudio sueco de **Sandin et al**⁷⁴. – que había estimado una incidencia de DIO del 0'16%, en una muestra de 11785 pacientes –, y el estudio australiano de **Myles et al**⁷⁵., que reportaba una incidencia global de DIO del 0'1%.

Diversos estudios epidemiológicos, identifican una serie de factores de riesgo que se asocian con la aparición de despertar intraoperatorio en pacientes intervenidos bajo anestesia general. El anestesiólogo debe ser capaz de reconocer dichos factores de riesgo e informar preoperatoriamente a los pacientes que los presenten de la posibilidad

de sufrir un DIO. Por otro lado, no hay que olvidar, que cualquier paciente – por *motivos no siempre conocidos*⁸¹ – puede sufrir un episodio de DIO.

Se llega pues a la conclusión de que el DIO aparece como resultado de la *administración insuficiente de fármacos anestésicos* para mantener la inconsciencia y para evitar que existan recuerdos asociados a un estímulo, durante el transcurso de la intervención quirúrgica bajo anestesia general.

Los factores que pueden condicionar su aparición son^{50,58}: factores relacionados con el paciente, factores relacionados con el tipo de intervención quirúrgica, factores relacionados con la técnica anestésica, causas desconocidas y reclamación espuria.

1. FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE:

Existen una serie de factores que aumentan la incidencia de DIO en los pacientes intervenidos bajo anestesia general. Estos factores son intrínsecos a los pacientes, y podríamos clasificarlos como sigue a continuación:

- 1.1. Sexo.
- 1.2. Edad.
- 1.3. Historia de consumo de drogas o alcohol o uso crónico de anfetaminas, benzodiacepinas, opioides etc.
- 1.4. Estado físico y medicación preoperatoria.
- 1.5. Presencia de vía aérea difícil.
- 1.6. “Resistencia” o “tolerancia” a los anestésicos.

1.1. Sexo: Existen trabajos publicados en los que se objetiva que las mujeres se despiertan más rápido que los hombres tras la anestesia con propofol y alfentanilo^{82,83,84,85}. Así mismo, los niveles plasmáticos de remifentanilo necesarios para atenuar la respuesta hemodinámica ante el estímulo quirúrgico, son también mayores en mujeres que en los hombres⁸⁶. Parece ser, que estas diferencias en la farmacocinética de los fármacos en uno y otro sexo, pudiera afectar a la incidencia del DIO.

No hay que olvidar, que las reclamaciones legales por DIO, son tres veces más numerosas en el caso de las mujeres que de los varones⁵⁸. Además, existen estudios que confirman que durante el periodo intraoperatorio las mujeres presentan una mayor incidencia de sueños⁵⁰, aunque la relación entre los sueños intraoperatorios y el DIO es incierta⁸⁰.

Sin embargo, existen estudios recientes, que afirman no encontrar diferencias estadísticamente significativas en la presencia de DIO entre ambos sexos⁸⁰.

1.2. Edad: Los pacientes en edad infanto-juvenil presentan un aumento de los requerimientos anestésicos. Actualmente, la incidencia de DIO es este subgrupo se considera cercana al 0'6-0'8%^{87,88,89}(más elevada que en los adultos). Principalmente relatan percepciones auditivas y táctiles⁸⁸. A pesar de la elevada incidencia de DIO entre niños y

adolescentes, hay que destacar que ninguno presentó síndrome de estrés postraumático a corto plazo^{87,89}.

Recientemente, cinco estudios de cohortes cifraron la incidencia de DIO en anestesia pediátrica (a partir de los 5 años de edad) entre un 0'2-1'2%^{87,88,89,90,91}, pero se considera que estos estudios no son lo suficientemente amplios como para identificar factores de riesgo asociados⁹².

En pacientes adultos (> 18 años) no se halla relación entre la edad y la presencia o no de DIO⁸⁰.

1.3. Historia de consumo de drogas o alcohol o uso crónico de anfetaminas, benzodiacepinas, opioides etc.: Se sabe que el consumo crónico de estas sustancias incrementa los requerimientos anestésicos por desarrollo de tolerancia a los mismos. Esto hace que estos pacientes tengan un riesgo aumentado de sufrir DIO. Incluso el ser fumador crónico parece que aumenta el riesgo de presentar un episodio de DIO^{93,3,60}.

1.4. Estado físico y medicación preoperatoria: El estudio multicéntrico que **Sebel** y sus colaboradores realizaron en 2004 en EEUU, y al cual ya hemos hecho referencia, concluye que existe un riesgo aumentado de sufrir DIO en aquellos pacientes ASA *III-V* sometidos a cirugía mayor⁸⁰, debido seguramente al empleo de *menor dosis de fármacos* anestésicos y por consiguiente a la realización de una *anestesia más superficial*. Además existe un aumento significativo de

episodios de DIO en los pacientes con *inestabilidad hemodinámica* durante la cirugía, en los que se disminuyó e incluso se suspendió la administración de fármacos anestésicos para evitar su efecto depresor cardiovascular.

Así mismo, los pacientes en tratamiento crónico con *betabloqueantes*, *antihipertensivos* etc. pueden estar también expuestos a la infradosificación de fármacos con el objetivo de evitar la hipotensión intraquirúrgica, y esto favorecer la aparición de DIO. Por otra parte, los fármacos citados, pueden *enmascarar* la existencia de hipertensión arterial y taquicardia (considerados clásicamente signos de “anestesia superficial”), aunque existen diversos trabajos que evidencian la ausencia de estos signos en casos documentados de DIO^{56,58}.

Hay que señalar que aunque clásicamente se ha señalado la obesidad^{94,95} como un factor de riesgo para presentar un DIO, los últimos estudios de **Ghoneim** sobre el tema no lo corroboran⁹³.

- 1.5. Presencia de vía aérea difícil: En el trabajo realizado por **Dominó et al.**⁵⁸, el 8% de los casos de DIO se relacionaron con la existencia de una dificultad en la intubación, ya que las manipulaciones de la vía aérea y laringoscopias repetidas tras haber administrado una única dosis de inductor anestésico, propician la aparición del cuadro. En un estudio reciente, **Ghoneim** revela que sólo el 4'5% de los casos de DIO son atribuibles a una dificultad en la intubación y a una laringoscopia prolongada. Dado que la incidencia de intubación

difícil oscila entre el 4'5-7'5%⁹⁶ de los pacientes, Ghoneim incluso plantea el hecho de que la intubación difícil no desempeña un papel destacado como factor de riesgo de DIO y concluye que la administración de *dosis suplementarias de hipnótico* en la inducción prevendría la aparición de DIO en estos casos⁹³.

- 1.6. “Resistencia” o “tolerancia” a los anestésicos: Por último, debemos considerar la posibilidad de que algunos pacientes puedan ser más “resistentes” o “tolerantes” a los efectos de los fármacos anestésicos⁹⁷.

Este hecho puede ser debido a:

- *Antecedentes personales* del paciente: Como ya hemos comentado, el alcoholismo, abuso de determinados fármacos, consumo de drogas^{3,60,93}, y tratamiento crónico con betabloqueantes y/o antihipertensivos^{56,58}, condicionan la aparición de DIO.
- *Hipertermia*: La presencia de fiebre, conlleva un aumento del catabolismo de los anestésicos y por lo tanto favorecen que pueda producirse un DIO.
- *Variabilidad interindividual*: Los parámetros que utilizamos para cuantificar la concentración de anestésico alcanzada en el paciente (CAM, CP50...) son estimaciones poblacionales, por lo que siempre existe la posibilidad de que un determinado individuo requiera

unas concentraciones de anestésico significativamente más altas⁶.

Así pues, una dosis estándar de anestésico no garantiza la pérdida de consciencia, ya que su efecto puede variar considerablemente de paciente a paciente⁹⁸.

2. FACTORES RELACIONADOS CON EL TIPO DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA:

Existen diversos procedimientos quirúrgicos que se relacionan con una mayor incidencia de DIO:

- 2.1. Cirugía urgente del paciente politraumatizado.
 - 2.2. Cirugía cardíaca.
 - 2.3. Anestesia obstétrica.
 - 2.4. Procedimientos quirúrgicos en neonatos y niños menores de 5 años.
-
- 2.1. Cirugía urgente del paciente politraumatizado: La cirugía electiva es la que conlleva el mayor número de las reclamaciones por recuerdos intraoperatorios⁵⁸. Sin embargo, la cirugía urgente del paciente politraumatizado se acompaña muchas veces de la *infradosificación* de los fármacos anestésicos, debido a la *inestabilidad hemodinámica* que presentan estos pacientes. Éste hecho conlleva un aumento en la posibilidad de presentar un DIO. Así mismo, el paciente

politraumatizado suele presentar también *hipotermia, hipotensión arterial o intoxicaciones agudas*, factores todos ellos que disminuyen los requerimientos anestésicos y les protegen de tal complicación. Aún así, la incidencia de DIO en este grupo oscila entre el 11% y el 43%⁹⁹.

2.2. Cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea: Los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca presentan una incidencia de DIO mayor que la población intervenida bajo anestesia general (considerada de un modo global). Esta incidencia, en cirugía cardíaca, oscila entre el 1'4% y el 23%¹⁰⁰. La elevada incidencia de DIO en este grupo se debe a dos factores fundamentales: a que clásicamente, la técnica anestésica en cirugía cardíaca, se ha basado en la administración de *dosis elevadas de opioides con bajas dosis de hipnóticos*, con el fin de mantener la mayor estabilidad hemodinámica posible y a que los *anestésicos inhalados* son *aclarados* durante el periodo de by-pass y los *fármacos intravenosos* son *diluidos* en un mayor volumen de distribución. Además las *benzodiacepinas* y los *opiáceos* sufren *captación* por el oxigenador^{101,102}.

2.3. Anestesia obstétrica: Como ya hemos relatado en el apartado de “Antecedentes históricos”, la incidencia de DIO en los pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general ha ido disminuyendo progresivamente a lo largo de los años conforme iban

perfeccionándose las técnicas anestésicas y la monitorización de los pacientes. En el caso de la anestesia obstétrica éste fenómeno cobra especial relevancia, ya que uno de los objetivos primordiales de la anestesia general para la realización de una cesárea es mantener bien oxigenados tanto a la madre como al feto, a la vez que se intenta limitar en la medida de lo posible la transmisión placentario-fetal de fármacos y mantener el confort materno¹⁰³. Este principio motiva que en los años 1950-1960, la incidencia de DIO en las cesáreas realizadas bajo anestesia general usando tiopental y óxido nitroso¹⁰⁴ llegue a alcanzar cifras del 26%¹⁰⁵. Esta incidencia tan elevada se consideraba un efecto secundario aceptable, debido a la reticencia a usar dosis altas de anestésicos volátiles y por la preocupación debida al cuidado de recién nacidos anestesiados en servicios de neonatos todavía no desarrollados¹⁰⁶.

Con la adición del halotano 0'5% (CAM: 0'66) en la década de 1970, esta incidencia se redujo hasta el 1%¹⁰⁷. Además se da más importancia al confort materno y se reduce la incidencia de DIO debido al uso más "liberal" de anestésicos volátiles y al empleo de dosis mayores de Tiopental¹⁰⁸. Con los avances en la resucitación neonatal, esta técnica anestésica es comúnmente aceptada en la década de 1990.

En los años sucesivos, las mejoras en la monitorización tanto de los gases exhalados como de la profundidad anestésica, contribuyeron a que en la actualidad la incidencia del DIO en la anestesia obstétrica se sitúe entre un 0'26-0'4%^{3,60,93,94,109}. Esta cifra aún sigue siendo

elevada en comparación con la incidencia de DIO en la población general (0'1-0'2%⁸⁰) y a ello contribuyen los siguientes factores:

- Inducción de secuencia rápida¹¹⁰ sin opioides, para evitar su efecto depresor en el neonato.
- Reducción de la fracción inspirada de anestésicos inhalatorios, para evitar su efecto tocolítico y el consiguiente aumento del riesgo hemorrágico por sangrado uterino¹⁰⁶.

La mayor incidencia de DIO sucede en el lapso de tiempo que transcurre entre la incisión en la piel y la extracción del feto, debido a que es el momento en que la paciente se ve sometida a un mayor estímulo quirúrgico y sin embargo presenta unas concentraciones menores de fármacos anestésicos¹¹¹.

2.4. Procedimientos quirúrgicos en neonatos y niños menores de 5 años:

Durante años existió la *controversia* de si era necesaria la anestesia a la hora de realizar intervenciones quirúrgicas en neonatos prematuros¹¹². Este hecho se debía, fundamentalmente, a que esta población de pacientes presentaban un mayor riesgo de *inestabilidad hemodinámica*, de *parada cardiaca* y de *efectos adversos* asociados a la anestesia. Por eso, durante años, los anestesiólogos minimizaron las dosis de anestésicos e incluso llegaron a no anestesiarse a neonatos y lactantes durante las intervenciones quirúrgicas^{113,114,115,116,117}, hecho que sin duda contribuyó a la aparición de DIO en estos pacientes.

Años más tarde, se ha comprobado que, en el caso de la *cirugía cardíaca neonatal*, la respuesta de estos pacientes al stress es mucho mayor que la respuesta de pacientes adultos y que además se asocia con un *incremento en las complicaciones intra y postoperatorias* (sepsis, acidosis metabólica coagulación intravascular diseminada...) y con un *aumento de la mortalidad*¹¹⁸. Estudios posteriores confirman que la administración de fármacos hipnóticos y analgésicos reducen la morbilidad de neonatos sometidos a estas intervenciones quirúrgicas^{119,120,121,122}.

Actualmente, el uso de la anestesia y analgesia perioperatoria se consideran de rutina en la práctica clínica no sólo por las consecuencias a corto plazo que conlleva su ausencia, sino también por las consecuencias a largo plazo del dolor prolongado y repetitivo en el neonato (cambios en la sensibilidad y procesamiento del dolor, defectos en el desarrollo nervioso, cognitivos y conductuales...) que se manifiestan en la infancia¹²³.

Resulta difícil cuantificar la incidencia de DIO en neonatos, ya que se ha comprobado que aunque el dolor provoca alteraciones en su comportamiento, probablemente, en ausencia de dolor, escuchar una conversación acaecida durante la intervención quirúrgica no le cause ningún daño.

Por otro lado, los métodos neurofisiológicos de monitorización de la profundidad anestésica (BIS, Entropía, potenciales evocados etc) son los únicos que podrían ser útiles para detectar el DIO en quirófano, pero requieren una mayor evaluación en el paciente pediátrico. El

recuerdo consciente que se evalúa después de la intervención mediante entrevistas separadas en el tiempo, es imposible de realizar en el neonato y muy difícil en el niño menor de 5-6 años, ya que estos últimos constituyen una población sugestionable y sus testimonios son a veces de una veracidad dudosa.

A pesar de todo ello, sabemos que el DIO también ocurre en neonatos y niños menores de 5-6 años, pero debido a su difícil valoración, los estudios en ellos son muy escasos y sus consecuencias desconocidas¹²³.

3. FACTORES RELACIONADOS CON LA TÉCNICA ANESTÉSICA:

Para disminuir al mínimo las posibilidades de que se produzca un despertar intraoperatorio (DIO), la primera medida de prevención que habría que adoptar sería *individualizar la técnica anestésica* para garantizar la inconsciencia, amnesia y analgesia en cada uno de los pacientes, y especialmente en aquellos con un aumento del riesgo de sufrir un episodio de DIO.

Existen una serie de factores predisponentes para presentar un despertar intraoperatorio (DIO) en el transcurso de la intervención quirúrgica bajo anestesia general y que guardan estrecha relación con la técnica anestésica utilizada:

- 3.1. Anestesia inhalatoria.
- 3.2. Anestesia total intravenosa (*total intravenous anesthesia* o TIVA).
- 3.3. Empleo de relajantes neuromusculares.

3.4. Técnica anestésica N₂O/O₂ + opiáceos + bloqueantes neuromusculares.

3.5. Anestesia combinada.

3.6. Técnicas de anestesia superficial.

3.1. Anestesia inhalatoria: Aunque diversos autores han constatado y publicado la eficacia de los anestésicos volátiles en la prevención del DIO, la concentración mínima de dichos gases que nos asegure la ausencia de recuerdos intraoperatorios no puede establecerse de un modo definitivo. Esto se debe, entre otras causas, al efecto aditivo del resto de los fármacos empleados en la anestesia general (opioides, propofol, benzodiacepinas etc.)^{124,125,126,127}.

En general, los casos de D.I.O. registrados durante las cirugías realizadas con anestesia inhalatoria, parecen asociarse con errores en el chequeo de los vaporizadores (vaporizadores vacíos, fugas...) o con la falta de monitorización de los gases anestésicos utilizados⁷¹. Mención especial merece el estudio realizado por **Bergman**, en el cual en el 24'7% de los pacientes que presentaron despertar intraoperatorio, la causa se relacionó con fallos en el suministro del anestésico volátil, por malfuncionamiento del equipo (principalmente problemas relacionados con el vaporizador). Destaca, además, que en la mayor parte de los casos las concentraciones inspiradas y espiradas del gas anestésico no estaban monitorizadas¹²⁸.

3.2. Anestesia total intravenosa (*total intravenous anesthesia* o TIVA):

las técnicas de anestesia total intravenosa (basadas en la administración de hipnóticos, opioides y relajantes musculares - por vía exclusivamente intravenosa), duplican e incluso triplican la incidencia de reclamaciones por presentar recuerdos intraoperatorios⁵⁸. Este hecho se ha asociado con el inicio tardío de la infusión continua de los fármacos tras haber administrado la dosis de inducción, con pautas de administración de los mismos inadecuadas y, frecuentemente, con fallos en el funcionamiento de las bombas de infusión, desconexión del sistema, obstrucción al flujo etc.^{71,129,130}.

Los errores en la administración de fármacos, son relativamente frecuentes y sus consecuencias, por desgracia, a veces fatales¹³¹.

3.3. Empleo de relajantes neuromusculares: la introducción clínica de los relajantes neuromusculares⁸ a principios de los años 40 hace posible la anestesia en planos más superficiales, evitando así los efectos secundarios de una anestesia más profunda. Sin embargo, el bloqueo neuromuscular también impedía que pacientes anestesiados inadecuadamente comunicaran mediante movimientos, bien voluntarios o involuntarios, esta situación.

La *respuesta somática refleja* frente al estímulo quirúrgico (base del concepto de concentración alveolar mínima - C.A.M – de un anestésico volátil), que era considerada como uno de los métodos disponibles más fiables para detectar el D.I.O, no puede utilizarse en los pacientes que se encuentran bajo los efectos de estos fármacos, y

este hecho contribuye a que una anestesia superficial, en ocasiones, pueda pasar desapercibida para el anestesiólogo.

En el estudio realizado por **Sandin** sobre 11785 pacientes, intervenidos bajo anestesia general, la incidencia de D.I.O fue mayor en aquellos pacientes a los que administraron relajantes neuromusculares intravenosos (0'18%, frente al 0'1% de D.I.O en los pacientes que no recibieron estos fármacos), con el agravante de que los pacientes que sufrieron D.I.O y a los que se había administrado previamente relajantes neuromusculares presentaron ansiedad y síntomas neuroticos tardíos en un alto porcentaje (hecho que no sucedió en aquellos a los que no se administraron relajantes neuromusculares y presentaron D.I.O). Así pues, no sólo la incidencia de D.I.O fue mayor en los pacientes que recibieron relajantes neuromusculares, sino que los síntomas experimentados en el postoperatorio fueron de mayor gravedad⁷⁴.

En líneas generales, podemos decir, que en este grupo de pacientes, el riesgo de presentar un D.I.O viene condicionado por diversos factores¹¹¹:

- Una técnica anestésica basada en la *administración excesiva* de relajantes neuromusculares (por ejemplo en cirugías en las que es fundamental la inmovilidad total del paciente: neurocirugía, cirugía oftalmológica...).
- *Efecto prolongado* del fármaco al final de la intervención.
- *Administración errónea* de relajantes neuro-musculares en pacientes despiertos^{74,131}. Los errores en la administración

o identificación de los fármacos intravenosos constituye la causa más frecuente de reclamación por parálisis motora en un paciente despierto. Entre estos fármacos, la **succinilcolina** es el fármaco que con mayor frecuencia se asocia con una administración errónea (en vez de un fármaco sedante o de un hipnótico, por ejemplo), en la preinducción o en la inducción anestésica^{58,128,132}. Además, en estos casos, fue frecuente la ausencia de monitorización de la relajación neuromuscular¹²⁸.

- 3.4. Técnica anestésica óxido nitroso/oxígeno (N2O/O2) asociado a opiáceos y relajantes neuromusculares: Existe un análisis de casos de reclamación por DIO en el Reino Unido, realizado por **Hargrove**, que muestra que la causa del 70% de ellos fue una técnica anestésica del tipo N2O/O2 asociado a opioides y relajantes neuromusculares, con poco o ningún agente volátil y técnicas intencionadas de anestesia superficial para cirugía ambulatoria⁸¹. Esta técnica anestésica se correlaciona con un porcentaje elevado de DIO, como ha sido corroborado por estudios posteriores^{133,134,135}.

Hay que reconocer, que en los años 60 y 70, la anestesia general se administraba frecuentemente mediante la secuencia “N2O/O2 asociado a opioide y a relajante neuromuscular”, y por este motivo se produjeron en aquella época numerosos casos de DIO (sin que en esos años se pensase que dicha técnica anestésica fuera negligente o pudiese facilitar su aparición). En la actualidad, no sería defendible

usar esta técnica anestésica en pacientes sanos sin añadir agentes inhalatorios u otros hipnóticos¹³⁶.

3.5. Anestesia combinada: La inmovilidad del paciente, junto con la ausencia de dolor en la zona a intervenir, propician el empleo de una menor profundidad anestésica, con el consiguiente riesgo de presentar un DIO

3.6. Técnicas de anestesia superficial: *intencionadas* (para cirugía mayor ambulatoria, ante inestabilidad hemodinámica del paciente etc.) o *no intencionadas* (anestesia combinada, uso excesivo de relajantes neuromusculares, incorrecta dosificación de los fármacos anestésicos utilizados etc.), favorecen la posibilidad de aparición de un DIO⁹³.

4. CAUSAS DESCONOCIDAS:

Como ya hemos comentado, el análisis de los casos de reclamación por DIO en el Reino Unido, realizado por **Hargrove**, mostró que el 70% de ellos se debieron a una técnica anestésica del tipo N2O/O2 + opioide + relajante neuromuscular, con poco o ningún agente volátil y a técnicas intencionadas de anestesia superficial para cirugía mayor ambulatoria. El 20% de los casos registrados de DIO se debieron a fallos de aparatos, conexiones etc., existiendo algunos casos en los que el fallo era imprevisible. En un 2'5% de los casos no se pudo identificar la causa⁸¹.

5. RECLAMACIÓN ESPURIA:

Por último, decir que, algunos de los casos de DIO pueden ser espurios. En la actualidad se objetiva un incremento en la notificación justificada de DIOs, junto a los que hay que sospechar también algunos casos de reclamación en los que se intenta lograr fraudulentamente una compensación económica. En el citado análisis del Reino Unido, esos casos supusieron un 2'5% del total⁸¹.

2.1.5. Medidas de prevención y monitorización.

En octubre del 2005, la ASA (*American Society of Anesthesiologists*) elaboró el primer y más completo informe bajo el título “ ***Practice Advisory for Intraoperative Awareness and Brain Function Monitoring***”⁷¹, que incluye una revisión sistemática de las evidencias científicas existentes sobre todas las medidas de *prevención, diagnóstico y tratamiento* del despertar intraoperatorio. Este informe fue publicado en Abril del 2006 en la revista “Anesthesiology y no pretende ser una guía clínica, ya que se basa no sólo en la bibliografía existente, sino que también se apoya en la opinión de diferentes expertos, en su práctica clínica, en opiniones de distintos foros científicos y en comentarios públicos. En general, los “*Practice advisory*” no se basan en literatura científica en el mismo nivel que lo hacen las “Guías de práctica clínica”, porque los primeros lo hacen en un número menor de estudios y faltaría un mayor número de estudios controlados que los avalasen. Por eso, los “*Practice advisory*” deben estar sujetos a revisión permanente tal y como exige la evolución del conocimiento médico, tecnológico y evolución de la práctica clínica. Estas recomendaciones serán muy probablemente la base sobre la cual elaborar otras guías en el futuro¹³⁷.

Los objetivos de estos “***Advisory***” (que podríamos traducir como “*Consejos*”) serían los siguientes¹³⁷:

1. Identificar los *factores de riesgo* que podrían asociarse con un despertar intraoperatorio.

2. Proporcionar “*herramientas*” que permitan a los clínicos disminuir la frecuencia de despertar intraoperatorio.
3. Estimular la creación y evaluación de *estrategias* capaces de prevenir o de disminuir la frecuencia de aparición de DIO.
4. Guiar en el uso intraoperatorio de *monitores de la función cerebral* que puedan prevenir la aparición de un posible DIO.

Estos “**Advisory**” se centran en el *manejo perioperatorio* de los pacientes adultos que van a ser intervenidos bajo anestesia general. Van dirigidos a Anestesiólogos y a todos aquellos profesionales que administren dicha anestesia. Así mismo, pueden ser un recurso útil para todos aquellos profesionales sanitarios implicados en el manejo perioperatorio de pacientes que están bajo los efectos de una anestesia general¹³⁷.

Los “**Practice Advisory**” , a la hora de *prevenir* un despertar intraoperatorio (**DIO**), hacen hincapié en los siguientes apartados¹³⁷:

- a) Evaluación preoperatoria.
- b) Fase de Preinducción de la Anestesia.
- c) Monitorización intraoperatoria.
- d) Manejo intra y postoperatorio.

A. EVALUACIÓN PREOPERATORIA.

En esta evaluación distinguimos tres etapas:

a.1. Revisión de la historia clínica en busca de potenciales factores de riesgo de DIO.

a.2. Entrevista con el paciente.

a.3. Determinar otros potenciales factores de riesgo de DIO, según el tipo de cirugía y los fármacos empleados en la anestesia.

a.1. Revisión de la historia clínica en busca de potenciales factores de riesgo de DIO:

1. Uso o abuso de sustancias de sustancias psicoactivas.
2. Episodios previos de despertar intraoperatorio.
3. Historia de intubación difícil o presencia de factores de riesgo de intubación difícil.
4. Pacientes con dolor crónico que estén en tratamiento con altas dosis de opioides.
5. Pacientes ASA IV ó V.
6. Pacientes con una reserva hemodinámica limitada.

a.2. Entrevista con el paciente:

1. Determinar el nivel de ansiedad del paciente.
2. Obtener información sobre experiencias anestésicas previas del paciente.

a.3. Determinar otros potenciales factores de riesgo de DIO:

1. Si el paciente se va a intervenir de cirugía cardíaca.
2. Si el paciente se va a someter a una cesárea.
3. Si la cirugía será de tipo traumatológico.
4. Si se tratará de una cirugía urgente.
5. Posible disminución en las dosis de fármacos anestésicos ante la presencia de relajación muscular o parálisis de cualquier etiología.
6. Intención de usar relajantes musculares durante la fase de mantenimiento de la anestesia general.
7. Intención de basar la anestesia general en la combinación de óxido nitroso-opiáceo.

* Aquellos pacientes que el clínico considere, después de esta entrevista, que presentan un *riesgo aumentado* de sufrir un despertar intraoperatorio deberán ser **informados** de este hecho.

B. FASE DE PREINDUCCIÓN DE LA ANESTESIA.

b.1. Protocolizar la comprobación de las máquinas y del equipo de anestesia, para asegurar que se administrará la dosis de anestésicos deseada en cada caso.

b.2. Verificar el correcto funcionamiento de los accesos intravenosos, bombas de infusión y de las conexiones, incluyendo las válvulas antirreflujo.

b.3. La decisión de administrar al paciente una dosis de benzodiacepina profilácticamente deberá individualizarse en cada caso (por ejemplo, deberá administrarse en aquellos pacientes que, por cualquier causa, requieran dosis menores de anestésicos).

C. MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA.

En la prevención de la aparición del despertar intraoperatorio (DIO), no sólo es importante tener en cuenta los factores anteriormente citados: además, hay que disponer de una adecuada monitorización intraoperatoria del paciente. Ésta monitorización debe incluir:

- La monitorización clínica: reflejos pupilares, apertura de ojos, movimientos, contestación a la llamada y a las órdenes, sudoración, aparición súbita de taquicardia e hipertensión...Son parámetros clínicos muy limitados respecto a su capacidad de valorar la profundidad hipnótica, pero constituyen un primer escalón en la evaluación del paciente¹³⁸. En la literatura hay casos recogidos de despertar intraoperatorio en ausencia de hipertensión o taquicardia^{56,58,139}.

Así mismo, hay que señalar que los *bloqueantes neuromusculares* administrados pueden enmascarar tanto los movimientos voluntarios como los reflejos¹³⁷.

- La monitorización convencional estándar: dicha monitorización ha sido acordada internacionalmente, e incluye: electrocardiograma (ECG), medida no invasiva de la tensión arterial (PANI), pulsioximetría,

analizador de los gases espirados, capnógrafo y estimulador de nervio periférico (cuando se usen relajantes musculares). También es recomendable recoger la medida de la temperatura corporal^{71,140,141}

- La monitorización de la función cerebral: este apartado genera cierta controversia, ya que, para gran parte de los expertos, el uso rutinario de monitores de “profundidad hipnótica”, diseñados para evaluar el efecto de los anestésicos sobre la actividad cerebral, sólo parece justificado - al menos en la actualidad – en enfermos con riesgo de presentar un DIO^{137,142,143}. Existen diversos monitores de profundidad anestésica, que pueden ayudarnos a detectar la aparición de éste fenómeno:

1. BIS (*Bispectral index*¹⁴⁴ de *Aspect Medical Systems, Natick, M.A*¹³⁷): monitoriza el índice bispectral del electroencefalograma (EEG). Utiliza los parámetros procesados de las ondas electroencefalográficas para proporcionar una medida objetiva del grado de hipnosis del paciente. Reúne datos electroencefalográficos netos por medio de un pequeño electrodo sobre la frente y el área temporal. Los datos originales se someten a un análisis bispectral. El resultado es un valor numérico entre 0 y 100 que se correlaciona con el grado de sedación o hipnosis del paciente.

2. Medición de los potenciales auditivos evocados de latencia media (PEALM)¹⁴⁴: no estudia el EEG espontáneo, sino que mide el potencial auditivo provocado por una señal acústica conocida, generada por el propio aparato. La profundidad hipnótica se deduce de la modificación de los potenciales, tras la señal acústica emitida. Actualmente, el monitor utilizado es el “*AEP Monitor / 2*” (*Danmeter*)¹³⁷.

3. Monitorización de la **Entropía** del EEG¹⁴⁵ (*GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI*¹³⁷): éste sistema mide la regularidad de un registro de EEG (ondas de baja frecuencia) y de la actividad músculos faciales (ondas de alta frecuencia). Cuanto más regular es el registro, mayor será la profundidad anestésica. El monitor traduce esta regularidad / desorden de ondas en dos valores numéricos entre 0 y 100 (*Entropía de respuesta*) y entre 0 y 91 (*Entropía de estado*). El registro de ondas de baja frecuencia (*entropía de estado*) da una idea de hipnosis, mientras que el registro de ondas de alta frecuencia (*entropía de respuesta*), da una idea de la posibilidad de desencadenar una respuesta (sobre todo motora) ante un estímulo. Es un sistema de aparición reciente.

4. Otros monitores de la función cerebral son el **Narcotrend**[®] (*Monitor Technik, Bad Branstedt, Germany*), el **Danmeter Cerebral State Monitor/Cerebral State Index** (*Danmeter A/S, Odense, Denmark*), el **Patient state analyzer** y el **Snap index** (*The SNAP II: Everest Biomedical Instruments, Chesterfield, MO*), todos ellos mucho menos utilizados que los anteriores monitores citados, ya que no existen ensayos clínicos ni estudios comparativos que avalen su impacto en la disminución de la incidencia de DIO¹³⁷.

Todos los “**monitores de función cerebral**” citados miden la *actividad eléctrica espontánea cerebral*, basándose en el análisis del electroencefalograma/electromiograma del paciente, con excepción de los **PEALM** (AEP Monitor / 2), que miden *actividad eléctrica evocada*.

D. MANEJO INTRA Y POSTOPERATORIO.

d.1. La decisión de administrar benzodicepinas intraoperatoriamente a un paciente que inesperadamente recupera la consciencia deberá individualizarse en cada caso.

d.2. Hay que hablar con los pacientes que relatan un despertar intraoperatorio, para obtener detalles del suceso y discutir sus posibles causas.

d.3. Podría ser de utilidad usar un cuestionario o entrevista estructurada, con el fin de obtener un informe detallado de la experiencia del paciente.

d.4. Una vez que el episodio de DIO ha sido notificado, debería elaborarse un informe considerando el suceso, como parte del control de calidad asistencial.

d.5. Hay que ofrecer consejo y apoyo psicológico a aquellos pacientes que relaten un episodio de DIO.

2.2 Revisión de los conocimientos y justificación del tema.

2.2.1. REVISIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA:

Desde el principio de la historia de la Anestesia, la probabilidad de que los pacientes anestesiados tuvieran recuerdo intraoperatorio ha sido motivo de preocupación para los anesthesiólogos⁶. Así mismo, esta preocupación es también compartida por los pacientes, ya que el 54% de los pacientes que van a ser intervenidos manifiestan su temor a estar conscientes durante la anestesia⁷.

En los últimos años, el interés por el estudio del despertar intraoperatorio ha ido en aumento, no sólo debido a las consecuencias deletéreas para el paciente^{74,146}, sino también por las implicaciones legales que conlleva¹⁴⁷.

Sin embargo, la incidencia del DIO varía según el tipo de cirugía que consideremos, siendo la más alta en obstetricia (0'9 – 1%), cirugía cardíaca (1- 23%) y la del paciente politraumatizado (11-43%)^{99,100,148,149}.

Dada la alta variabilidad en los datos referidos en los estudios realizados en cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, hemos decidido centrar nuestro trabajo en este particular, ya que los resultados de los estudios precedentes no sólo son heterogéneos en las incidencias de DIO recogidas, sino que también lo son respecto a las técnicas anestésicas utilizadas.

La elevada incidencia de DIO observadas en este grupo se deben a dos factores fundamentales:

1. Clásicamente, la técnica anestésica en cirugía cardíaca, se ha basado en la administración de dosis elevadas de opioides con bajas dosis de hipnóticos, con el fin de obtener la mayor estabilidad hemodinámica posible.
2. Los anestésicos inhalados son aclarados durante el período de bypass y los fármacos intravenosos son diluidos en un mayor volumen de distribución. Además las benzodiacepinas y los opiáceos sufren captación por el oxigenador.

No hemos encontrado en la literatura estudios previos que reflejen la incidencia de DIO con la técnica anestésica que hemos utilizado.

La inducción anestésica la realizamos administrando por vía intravenosa (i.v) Midazolam (0,05 – 0,1 mg/kg), Etomidato (0,2 – 0,3 mg/kg) y Fentanilo (4 - 10 µgr/kg). El relajante neuromuscular administrado fue Cisatracurio (0,2 mg/kg i.v).

En el mantenimiento de la anestesia general, empleamos una perfusión continua de Midazolam (0,08 – 0,25 mg/kg/h), Cisatracurio (0,06 -0,18 mg/kg/h) y Remifentanilo (0,25 – 1 µgr/kg/min., para una tensión arterial sistólica entre 90 – 120 mmHg) con o sin Sevofluorane (CAM 0'7-1), y analizamos la incidencia de DIO en cada uno de los grupos, para así determinar si una técnica (con /sin Sevofluorane) es superior a la otra.

Además, en nuestro estudio, monitorizamos la profundidad hipnótica de los pacientes, mediante el uso sistemático de la Entropía (*S/5 Entropy Module, Datex-Ohmeda, Helsinki*). Los datos resultantes del estudio permitirán, así mismo, plantearnos su uso protocolizado como una medida eficaz en la prevención del DIO.

2.2.2. MONITOR DE ENTROPÍA¹⁴⁵ :

Como ya hemos mencionado brevemente en el apartado “*Medidas de prevención y monitorización*”, la Entropía (Entropy, GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI), es un sistema que mide la regularidad de un registro de EEG (ondas de baja frecuencia, de 0’8 a 32 Hz) y de la actividad músculos faciales – sobre todo de la musculatura frontal (ondas de alta frecuencia, de 0’8 a 47 Hz). Cuanto más regular es el registro, mayor será la profundidad anestésica. El monitor traduce esta regularidad / desorden de ondas en dos valores numéricos entre 0 y 100 (*Entropía de respuesta*) y entre 0 y 91 (*Entropía de estado*) (Tabla 2). El registro de ondas de baja frecuencia (*entropía de estado*) da una idea de hipnosis, mientras que el registro de ondas de alta frecuencia (*entropía de respuesta*), da una idea de la posibilidad de desencadenar una respuesta (sobre todo motora) ante un estímulo. Es un sistema de aparición reciente.

Parámetros	Rango de frecuencia de medición	Rango de visualización
Entropía de respuesta, RE	$0 < f < 47 \text{ Hz}$	De 0 a 100
Entropía de estado, SE	$0 < f < 32 \text{ Hz}$	De 0 a 91

Tabla 2. Rangos de frecuencia y visualización de los índices de Entropía.

ENTROPÍA DE RESPUESTA:

La Entropía de respuesta (RE) es sensible a la activación de los músculos faciales, es decir, recoge información correspondiente al electromiograma de la musculatura frontal (FEMG). Su tiempo de respuesta es muy rápido (menos de 2 segundos).

La FEMG está especialmente activa durante el estado de vigilia de los pacientes, pero también puede activarse durante la cirugía bajo anestesia general. La activación de la Entropía de respuesta ante estímulos dolorosos puede interpretarse como un signo de inadecuación en la administración de analgésicos (es decir, podría interpretarse como una posible infradosificación analgésica en un momento determinado que podríamos solucionar administrando el analgésico correspondiente).

La actividad de los músculos faciales, registrada como un aumento súbito de la RE, también puede constituir una indicación temprana del despertar del paciente.

ENTROPÍA DE ESTADO:

La Entropía de estado (SE), numéricamente hablando, es siempre menor o igual a la Entropía de respuesta. Durante la anestesia general, la estimación del efecto hipnótico de los anestésicos generales en el cerebro se basa en los valores de la Entropía de estado.

La Entropía de estado no se ve afectada por las reacciones de los músculos faciales porque está basada en la señal de electroencefalograma (EEG). Los bloqueantes

neuromusculares administrados durante la cirugía a las dosis adecuadas no afectan al EEG.

QUÉ NOS APORTA EL MONITOR DE ENTROPÍA:

1. Ajuste de la dosis de fármacos.
2. Predicción del despertar del paciente.
3. Evitar eventos de DIO.
4. Información integrada.

1. Ajuste de la dosis de fármacos: el módulo de Entropía se diseñó para cuantificar los efectos anestésicos que tenían determinados agentes inductores, tanto de administración intravenosa (por ejemplo, el propofol) como volátiles (por ejemplo el sevofluorane). Se determinó que esta monitorización de la profundidad hipnótica era comparable al gold standard, es decir, al Bispectral index (BIS)¹⁵⁰. Por otro lado, hay que señalar que la Entropía no debe utilizarse como guía de la profundidad hipnótica cuando se utilizan ketamina u óxido nitroso, ya que en estos casos, no es fiable a la hora de interpretar la profundidad anestésica de los pacientes^{150,151}.

2. Predicción del despertar del paciente: la monitorización cuantitativa de la actividad eléctrica del cerebro y de los músculos faciales constituye una herramienta que puede ayudar al médico a predecir el despertar del

paciente¹⁵². Además, la monitorización de los pacientes mediante de la Entropía reduce el tiempo de espera del médico hasta la apertura de los ojos del paciente (mejor control de la educación de la anestesia), respuesta del mismo a órdenes, y disminuye el consumo de fármacos anestésicos¹⁵³.

3. Evitar eventos de DIO: relacionado con el apartado anterior, el procesamiento de las variables del EEG y del FEMG puede ayudarnos a predecir y a evitar fenómenos de DIO.
4. Información integrada: al integrar los valores de Entropía en un sistema de monitorización, los valores medidos se muestran, se analizan y se documentan automáticamente junto al resto de parámetros que hemos monitorizado en el paciente.

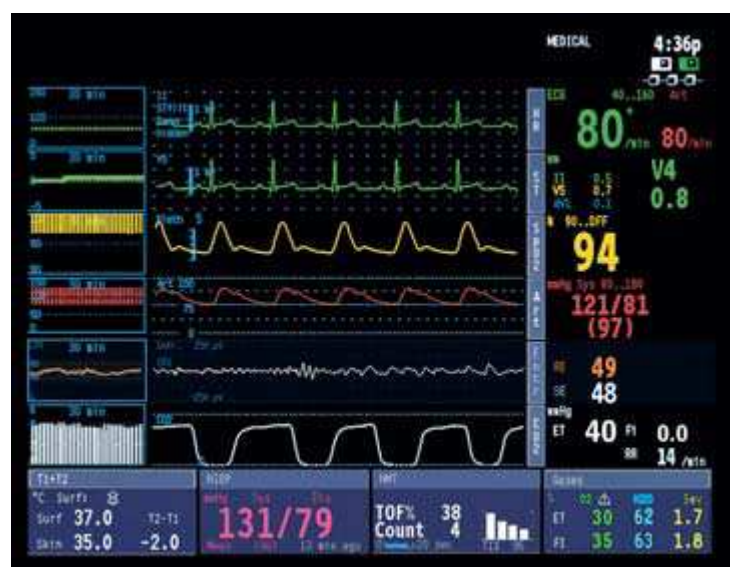


Figura 1: Entropía mostrada en el campo de curva.

VALORES DE REFERENCIA DEL RANGO DE ENTROPÍA:

100	Plenamente despierto y con capacidad de respuesta
60 40	Anestesia clínicamente significativa con baja probabilidad de conciencia.
0	Supresión de la actividad eléctrica cortical

Estos valores pueden variar en función del paciente. Los movimientos frecuentes de los ojos, la tos y el movimiento del paciente, provocan artefactos que pueden interferir con la medición. Así mismo, los ataques epilépticos también pueden ocasionar interferencias. Los datos de Entropía pueden ser contradictorios al monitorizar pacientes con enfermedades y traumas neurológicos o sus secuelas. Los fármacos psicoactivos también pueden causar datos de Entropía contradictorios.

ADECUACIÓN DE LA ANESTESIA:

La adecuación de la anestesia es el resultado del equilibrio de varios componentes. Por lo tanto, la evaluación de la cantidad adecuada de anestesia que se administra debe basarse en la consideración de varios parámetros.

La Entropía es sólo una parte de ese conjunto de factores a considerar, tal y como se ilustra en el concepto de “Adecuación de la anestesia”, de GE Healthcare. Utilizando la Entropía junto con la monitorización de otros factores como son la hemodinámica del paciente y la transmisión neuromuscular (TNM), podemos obtener una imagen completa del estado del paciente en una sola pantalla.

Gráficamente, GE Healthcare, representa esa integración de factores como sigue (Fig.2):



Fig.2: Componentes corticales y subcorticales de la anestesia (G.E. Healthcare).

USO CLÍNICO DE LA ENTROPÍA:

1. Colocación del sensor :

Tras colocar el sensor en la frente del paciente, el monitor de Entropía comienza las mediciones y comprueba la integridad del sensor y la aceptabilidad del nivel de impedancia (Fig. 3):

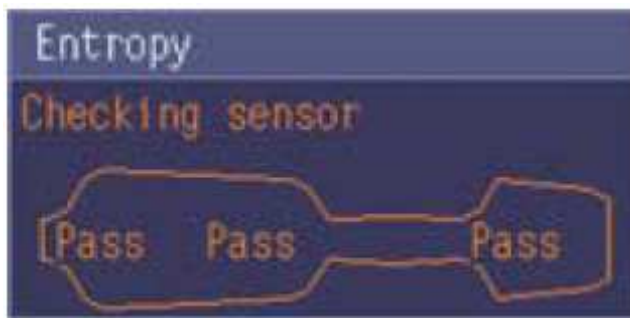


Fig.3: Imagen en el monitor de anestesia:
correcta colocación del sensor de Entropía.

2. Vigilia e inducción anestésica:

Durante el estado de vigilia del paciente y durante la inducción anestésica, existen diferencias entre la RE (Entropía de respuesta) y SE (Entropía de Estado). Esa diferencia entre las dos Entropías indica la presencia de actividad en la musculatura facial del paciente (Fig.4).

Los valores de RE oscilan de 0 a 100 y que, sin embargo, el rango de valores de la SE va de 0 a 91.



Fig.4: Valores RE y SE.

3. Descenso de los valores de Entropía:

El descenso en los valores de Entropía permite al facultativo objetivar el momento en el que el paciente pierde la capacidad de respuesta (Fig. 5):



Fig. 5: Descenso de los valores de RE y SE.

4. Estabilización de los valores de Entropía:

Los valores de ambas Entropías se estabilizan durante la intervención quirúrgica bajo anestesia general. Los picos repentinos de la RE (Entropía de respuesta) durante la cirugía suelen estar ocasionados por la activación de la electromiografía de la musculatura frontal (FEMG) (Fig.6):



Fig. 6: Estabilización de los valores RE y SE.

5. Tasa de supresión de ráfagas (BSR):

La tasa de supresión del EEG (TS o BSR) es un parámetro que indica el porcentaje de EEG isoelectrico en el último minuto. Muestra si hay o no actividad eléctrica cerebral, por lo que se utiliza para titular los comas barbitúricos y la protección neurovegetativa. La tasa de supresión en ausencia de altas dosis de fármacos y/o hipotermia, en individuos sanos corticalmente hablando, es 0; si ocurriera un aumento de la tasa de supresión en ausencia de esos factores ya expuestos sería una alarma de que algo que no debería está sucediendo a nivel cortical¹⁵⁴.

El término **“burst - suppression”** (burst - suppression ratio = BSR) se usa para describir el patrón electroencefalográfico caracterizado por ondas theta o delta, a veces entremezclado con ondas más rápidas y alternando con periodos de relativa inactividad. El patrón de “burst - suppression” puede reflejar o traducir una actividad cerebral severamente deprimida bajo los efectos de la anestesia general^{155,156}. Este hecho, tiene una gran trascendencia clínica, ya que como demuestra T.G.Monk en su artículo *“Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery”*, la profundidad hipnótica excesiva (BIS<45) mantenida en el tiempo, se considera un factor independiente predictor de mortalidad a un año¹⁵⁷.

El módulo de Entropía, permite monitorizar los periodos de silencio en el EEG, seleccionando el valor de BSR (Burst supresión ratio = Tasa de supresión de ráfagas) (Fig. 7):

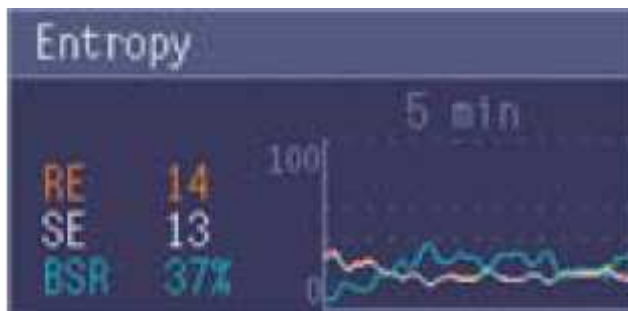


Fig. 7: BRS (*Burst supresión ratio*).

6. Aumentos bruscos de la Entropía:

Un aumento brusco en la entropía (primero aumenta la RE) podría constituir una advertencia temprana de un despertar inminente (Fig. 8):



Fig. 8: Aumento brusco RE y SE.

2.2.3. FÁRMACOS EMPLEADOS:

Como agente hipnótico inductor de la anestesia general, usamos el *Etomidato*, por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, adecuadas para el tipo de cirugía y para el tipo de pacientes (por su particular perfil hemodinámico) que incluimos en nuestro estudio. Como fármacos coadyuvantes en la inducción anestésica utilizamos *Midazolam* y *Fentanilo*, tal y como han descrito previamente otros autores¹⁰⁰. El relajante neuromuscular utilizado fue *Cisatracurio*.

En el mantenimiento de la anestesia general, usamos una perfusión continua de *Midazolam*, *Cisatracurio* y *Remifentanilo* en todos los pacientes. El gas hipnótico empleado en uno de los grupos, fue el *Sevofluorane*, frente a ningún agente inhalatorio en el otro grupo.

A continuación describiremos los fármacos característicos de nuestra técnica anestésica.

1. ETOMIDATO.^{158, 159, 160}

El etomidato es un hipnótico no barbitúrico de acción ultracorta.

Su dosis habitual intravenosa es de 0,3 mg/kg, administrado entre 30 y 60 segundos. Este fármaco se distribuye rápidamente por los tejidos corporales y por el sistema nervioso central. Su unión a proteínas es de un 76% y su volumen de distribución oscila entre 3,6 y 4,5 l/kg.

Se metaboliza rápidamente en hígado y en sangre, siendo su vida media terminal de 2,6 horas.

Se utiliza como inductor de la anestesia general, con la ventaja de producir mínimos efectos cardiovasculares y respiratorios en comparación con otros anestésicos de acción ultracorta. Su duración de acción es más breve que los barbitúricos de acción similar, con una recuperación rápida y un margen amplio de seguridad. Por ello está especialmente indicado en la inducción anestésica de procedimientos ambulatorios y diagnósticos de corta duración y en pacientes de alto riesgo.

1.1. MECANISMO DE ACCIÓN:

Fármaco anestésico no volátil, que actúa deprimiendo el sistema reticular activador y simulando los efectos del ácido γ -aminobutírico.

El etomidato, y principalmente su isómero dextrógiro, se une a una subunidad del receptor GABA-A, con lo que se incrementa su afinidad por el GABA. Puede tener efecto desinhibidores sobre las partes del sistema nervioso central que controlan la actividad motora extrapiramidal y esta desinhibición es la que causa una incidencia del 30 – 60% de mioclonías tras su administración.

1.2. FARMACOCINÉTICA:

Este fármaco hipnótico se emplea en la inducción y mantenimiento de la anestesia general. También puede ser utilizado en sedaciones.

Las dosis habituales de administración son:

- Anestesia general: Dosis de inducción: 0,2 – 0,4 mg/kg.

Dosis de mantenimiento: 10 – 40 µgr/kg/min.

- Sedación: 60 µgr/kg durante 10 minutos y continuar con una perfusión a 5 – 7 µgr/kg/min.

Se administra únicamente por vía intravenosa y tiene un inicio de acción rápido (30 – 60 segundos). Aunque presenta una importante fijación a proteínas, su inicio de acción es muy rápido, debido a que es muy liposoluble y tiene aumentada la fracción no ionizada a PH fisiológico. Su efecto máximo se alcanza al minuto de su administración.

El etomidato es rápidamente hidrolizado por las enzimas microsomales hepáticas y por las esterasas plasmáticas, convirtiéndose así en un metabolito inactivo.

El producto final de la hidrólisis del etomidato se excreta principalmente por orina.

1.3. FARMACODINAMIA:

De los efectos del etomidato sobre los distintos aparatos y sistemas de nuestro organismo hay que destacar:

A. APARATO CARDIOVASCULAR.

Los efectos de este fármaco sobre el aparato cardiovascular son mínimos, por ello nos resulta tan útil en la inducción anestésica de pacientes con patologías cardíacas o hemodinámicamente inestables.

Ocasiona un ligero descenso en la tensión arterial ya que disminuye las resistencias vasculares periféricas. Habitualmente, la contractilidad miocárdica y el gasto cardíaco no se ven afectados.

El etomidato es un fármaco no histaminoliberador.

B. APARATO RESPIRATORIO.

La ventilación se ve menos afectada con la administración de etomidato que con la administración de otros agentes anestésicos, como podrían ser los barbitúricos o las benzodiacepinas.

Las dosis de inducción no suelen producir apnea (a no ser que se administren junto a opioides).

C. CEREBRO.

El etomidato disminuye el *metabolismo basal cerebral*, el flujo de sangre cerebral y la presión intracraneal en igual grado que el tiopental. Es muy importante saber que, debido a sus efectos mínimos sobre el aparato cardiovascular, la presión de perfusión se mantiene constante.

Aunque las alteraciones electroencefalográficas que produce nos recuerdan a las inducidas con la administración de barbitúricos, el etomidato aumenta los *potenciales somatosensoriales evocados*.

Es cierto que existen más *náuseas* y *vómitos* postoperatorios cuando se administra etomidato que cuando se administran barbitúricos, pero estos efectos

secundarios pueden atenuarse o suprimirse administrando fármacos antieméticos al paciente.

Por último, hay que señalar que aunque el etomidato es un hipnótico sedante, carece de propiedades analgésicas.

D. SISTEMA ENDOCRINO.

Las dosis de inducción de etomidato inhiben, de modo transitorio, las enzimas implicadas en la síntesis de cortisol y aldosterona. Por eso, infusiones prolongadas de este fármaco ocasionan *supresión del eje córticosuprarrenal*, que puede relacionarse con un incremento en el índice de mortalidad en pacientes enfermos.

1.4. INTERACCIÓN CON FÁRMACOS:

- FENTANILO: El fentanilo aumenta la concentración del etomidato en plasma y prolonga su vida media de eliminación.
- OPIOIDES: la administración de opioides disminuye las contracciones mioclónicas características de la inducción con etomidato.
- MORFINA: prolonga su vida media de eliminación.

2. SEVOFLUORANO.^{161, 162, 163}

2.1. PROPIEDADES FÍSICAS:

El sevofluorano es un anestésico inhalatorio, halogenado con flúor, cuyo efecto final depende de la concentración alcanzada en el sistema nervioso central.

Al inhalarlo no produce picor y se consigue un incremento rápido en la concentración anestésica alveolar: por ello el sevofluorano es un agente excelente para realizar inducciones inhalatorias. Así pues, con la inhalación de Sevofluorane al 4 – 8% en una mezcla de 50% de óxido nitroso y oxígeno, la inducción anestésica se logra en un tiempo que oscila entre 1 y 3 minutos.

Además, al ser poco soluble en sangre, cuando suspendemos su administración se produce un descenso rápido en la concentración alveolar y una recuperación de la anestesia general más rápida que con otros agentes halogenados.

La emergencia más rápida de la anestesia general se ha relacionado con una mayor incidencia de delirio en algunos pacientes pediátricos. Este delirio se trata administrando una dosis de fentanilo que oscila entre 1 y 2 $\mu\text{gr/kg}$.

2.2. FARMACODINAMIA.

A. APARATO CARDIOVASCULAR.

El sevoflurane es un leve depresor de la contractilidad miocárdica. Ocasiona un descenso de las resistencias vasculares sistémicas y de la presión arterial que es ligeramente menor que el producido por el *isoflurano* o el *desflurano*.

Sin embargo, el sevoflurano incrementa poco o nada la frecuencia cardíaca y por lo tanto no mantiene el gasto cardíaco tan bien como el *isoflurano* o el *desflurano*.

El sevoflurano puede prolongar el intervalo QT, pero su trascendencia clínica se desconoce.

B. APARATO RESPIRATORIO.

El Sevoflurano es un depresor de la respiración. Revierte el broncoespasmo de un modo similar a como lo hace el *isoflurano*.

C. CEREBRO.

El sevoflurano produce un ligero aumento del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y un ligero incremento en la presión intracraneal con normocapnia, de un modo similar al isoflurano y desflurano.

El sevoflurano, así mismo, disminuye los requerimientos metabólicos cerebrales de oxígeno. No se ha comunicado actividad convulsiva.

D. SISTEMA NEUROMUSCULAR.

El sevoflurane proporciona relajación muscular adecuada para la intubación en niños cuando se realiza inducción inhalatoria.

E. APARATO RENAL.

El sevoflurano incrementa levemente el flujo sanguíneo renal. Su metabolismo a fluoruro se ha relacionado con deterioro de la función tubular renal.

F. SISTEMA HEPÁTICO.

El Sevoflurane disminuye el flujo sanguíneo de la vena porta, pero aumenta el de la arteria hepática. De este modo se conserva el flujo sanguíneo hepático total y su suministro de oxígeno.

2.3. BIOTRANSFORMACIÓN Y TOXICIDAD.

La forma isomorfa 2E1 del enzima microsomal hepático P-450, metaboliza el sevoflurano a una velocidad similar a como metaboliza el enflurano. Son agentes inductores de esta enzima el etanol y el fenobarbital.

El aumento en la concentración del *fluoruro* orgánico (resultante del metabolismo hepático del sevofluorano) es potencialmente neurotóxico.

Los álcalis, del tipo de la cal sodada, pueden degradar el sevofluorano y producir “*compuesto A*”, un éter vinílico de fluorometil-2,2-difluoro-1-[trifluorometilo]^{164,165, 166, 167}, que es nefrotóxico en las ratas.

El acúmulo del “compuesto A” aumenta con:

- El aumento de la temperatura del gas respiratorio.
- Anestesia de bajos flujos.
- Hidróxido de bario absorbente seco.
- Concentraciones elevadas de sevofluorano.
- Empleo de anestésicos de duración prolongada.

Falta por determinar si la anestesia con sevofluorano alcanza concentraciones tóxicas de “*compuesto A*”, pero, en cualquier caso, el daño - si se produce – parece ser subclínico. A pesar de que los estudios clínicos existentes no resultan concluyentes para relacionarlo con toxicidad o lesión renal en humanos, algunos facultativos recomiendan el uso de flujos de gas > 2 l/min para anestесias de horas de duración y aconsejan no usar sevofluorano en pacientes con alteración de la función renal preexistente.

El sevofluorano también se degrada a *fluoruro de hidrógeno* a partir de las impurezas ambientales y del metal que se encuentran al fabricar el equipo de gases, en los envases de vidrio y en el aparato de anestesia.

El fluoruro de hidrógeno produce quemaduras ácidas al entrar en contacto con la mucosa respiratoria. La adición de agua al sevofluorano, durante su proceso de

fabricación, ha disminuído mucho el riesgo de este tipo de lesiones, ya que al añadir agua se inhibe el proceso de degradación del sevofluorano a fluoruro de hidrógeno. Así mismo, el producto se empaqueta ahora en un recipiente especial de plástico para evitar la formación de fluoruro de hidrógeno.

2.4. CONTRAINDICACIONES.

Las contraindicaciones para la administración de sevofluorano son las siguientes:

- Hipovolemia intensa.
- Paciente susceptible de presentar hipertermia maligna.
- Hipertensión intracraneal.

2.5. INTERACCIONES CON FÁRMACOS.

Como sucede con otros anestésicos volátiles, el sevofluorane potencia la acción de los relajantes musculares no despolarizantes.

No desestabiliza al corazón en los casos de arritmias inducidas por catecolaminas.

3. MIDAZOLAM.^{168, 169, 170}

Fármaco perteneciente al grupo de los agentes anestésicos no volátiles. Se trata de una benzodiacepina, que, como tal, interactúa con receptores específicos en el sistema nervioso central (en particular en el córtex cerebral). La unión de las benzodiacepinas a los receptores incrementa los efectos inhibidores de varios neurotransmisores y, por tanto, inhibe la función neuronal normal.

Poseen un antagonista de receptor específico, el *flumacénilo*, que revierte de modo eficaz la mayor parte del efecto de las benzodiazepinas sobre el sistema nervioso central.

Las benzodiacepinas incluyen en su estructura química un anillo bencénico y un anillo diacepina de siete elementos. El midazolam constituye una excepción: en función del PH cambia su estructura, y con ello sus características físicas: si el PH es < 4 el fármaco es hidrosoluble y a PH fisiológico se convierte en muy liposoluble y atravesar fácilmente las membranas biológicas.

El midazolam puede utilizarse:

1. Como premedicación anestésica: por sus propiedades amnésicas y vida media de eliminación (menor que otras benzodiacepinas: 106 ± 29 minutos). Efectivo como sedante y ansiolítico.
2. En la inducción anestésica: el uso más frecuente de benzodiacepinas en Anestesia se encuentra en las técnicas de coinducción, cuya finalidad es la sinergia de los efectos depresores centrales para disminuir las dosis a utilizar de los fármacos inductores y, por consiguiente, sus efectos indeseables^{171, 172}. Es

una técnica que, manejada adecuadamente, proporciona una buena estabilidad cardiovascular¹⁷¹.

3. En el mantenimiento de la anestesia: midazolam es, en la actualidad, la única benzodiacepina cuyas características farmacocinéticas permiten usarla en el mantenimiento de la anestesia general. Puede administrarse en forma de perfusión continua para proporcionar hipnosis en la anestesia balanceada. Así mismo, su administración disminuye la incidencia de recuerdo intraoperatorio, por su efecto amnésico.
4. Sedación: midazolam es uno de los fármacos más útiles a emplear cuando realicemos técnicas de sedación consciente, debido a que es hidrosoluble, con acción rápida y corta y a que provoca ansiólisis, sedación dependiente de la dosis y amnesia anterógrada. La depresión cardiorrespiratoria que ocasiona es considerada como aceptable¹⁷³.
5. Reanimación y Cuidados Intensivos: en estas unidades el midazolam es la benzodiacepina más utilizada como sedante, tanto por su efecto ansiolítico como para permitir la tolerancia a los diferentes soportes de ventilación mecánica, maniobras diagnósticas y cuidados de enfermería^{174, 175}.
6. Terapéutica del dolor: las benzodiacepinas, asociadas a analgésicos, se encuentran ampliamente aceptadas en la terapéutica antiálgica. Su efecto se debe a la acción sobre los componentes psicológicos que acompañan a la experiencia dolorosa. Reducen la ansiedad y agitación, favorecen el sueño y disminuyen el tono y la tensión muscular. Sin embargo, no está justificado su empleo crónico, ya que suelen crear tolerancia a la acción ansiolítica y se instauran fenómenos de dependencia física y psíquica que resultarán en un problema sobreañadido al del dolor.

7. Otros: efecto anticomicial.

3.1. FARMACOCINÉTICA

El midazolam es una benzodiacepina de marcado efecto sedante e hipnótico.

Su absorción es muy rápida tanto por vía oral, como intramuscular, intranasal y sublingual, y por lo tanto, puede administrarse por cualquiera de estas vías. Otra vía de administración utilizada es la vía rectal. En Anestesia se usa frecuentemente la vía intravenosa.

En sangre, el midazolam se une a las proteínas plasmáticas en una elevada proporción (90-98%), especialmente a la albúmina. Únicamente la fracción libre tiene propiedades farmacológicas.

Se metaboliza en el hígado en aproximadamente 2 horas y se elimina por orina.

Su metabolito (el α -hidroximidazolam) posee una potencia estimada del 20 - 30% de la que posee el midazolam¹⁷⁶, por lo que en casos de insuficiencia renal puede producir una sedación profunda¹⁷⁷.

DOSIS HABITUALES¹⁷⁰:

Midazolam puede utilizarse como premedicación anestésica, para realizar sedaciones y en el contexto de la anestesia general.

a) Como premedicación, podemos administrarlo por via intramuscular (0,05 – 0,2 mg/kg), por vía intranasal (principalmente en niños: 0,2 - 0,3 mg/kg) y por via oral (0,5 – 0,75 mg/kg).

- b) En sedaciones administraremos una dosis de carga, por vía intravenosa (0,03 – 0,06 mg/kg), intramuscular (0,05 – 0,2 mg/kg) o intranasal (0,2 – 0,3 mg/kg) y continuaremos, si el procedimiento lo requiere, con una dosis de mantenimiento intravenosa (0,1 – 0,3 mg/kg/h), ajustando el ritmo de perfusión en función del grado de sedación que deseemos obtener.
- c) La anestesia la realizaremos con una dosis de inducción intravenosa de 0,1 – 0,3 mg/ kg administrado en 20 – 30 segundos, y continuaremos con una dosis de mantenimiento i-v. (0,08 – 0,3 mg/kg/h).

Además, midazolam tiene efectos anticonvulsivante, administrado por vía intravenosa o intramuscular. Las dosis que se manejan habitualmente son de 2 -5 mg (0,025 – 0,1 mg/kg).

En pacientes ancianos debemos disminuir en un 25% la dosis de midazolam a administrar, tanto para sedación como para anestesia.

3.2. FARMACODINAMIA.

A. APARATO CARDIOVASCULAR:

Incluso administradas a dosis de inducción, los efectos depresores cardiovasculares que ocasionan las benzodiazepinas son mínimos.

La *tensión arterial*, el *gasto cardiaco* y las *resistencias vasculares periféricas* habitualmente disminuyen ligeramente; por el contrario, a veces se produce un incremento de la *frecuencia cardiaca*.

Midazolam tiende a disminuir la presión arterial y resistencias vasculares periféricas más que el diazepam. Las variaciones de la frecuencia cardíaca durante la sedación con midazolam indican disminución del tono vagal.

B. APARATO RESPIRATORIO:

Las benzodiacepinas *deprimen* la respuesta ventilatoria al CO₂. Esta depresión suele ser insignificante a no ser que se administren por vía intravenosa o junto con otros fármacos depresores respiratorios. Aunque la *apnea* tras la inducción con benzodiacepinas es menos usual que tras la inducción con barbitúricos, se han documentado casos en los que incluso dosis pequeñas de midazolam han producido paro respiratorio.

C. CEREBRO:

Las benzodiacepinas disminuyen el *consumo de oxígeno* así como el *flujo sanguíneo cerebral* y la *presión intracraneal*, pero en un grado menor al producido por los barbitúricos.

Son eficaces para controlar y prevenir las *convulsiones* epilépticas.

Las dosis sedantes, administradas por vía oral, a menudo producen *amnesia retrógrada* – propiedad muy útil para utilizarlos como fármacos preanestésicos.

Las propiedades *miorrelajantes* de estos fármacos son leves, y se producen a nivel de la médula espinal (no en la unión neuromuscular)¹⁷⁸.

Los efectos *ansiolíticos*, *amnésicos* y *sedantes* que se objetivan cuando son administrados en dosis bajas, progresan hasta el *estupor* e *inconsciencia* cuando se administran a dosis de inducción.

Por último, señalar que las benzodiacepinas *no* tienen propiedades *analgésicas* directas.

3.3. INTERACCIONES:

Midazolam y las benzodiacepinas en general, poseen numerosas interacciones farmacológicas. Existen fármacos que potencian los efectos del midazolam, como la eritromicina^{179,180}, clonidina, nifedipino, verapamilo, diltiazem y valproato sódico entre otros^{181, 182}. Los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos (Imipramina) se potencian al administrarlos conjuntamente¹⁸³.

Las benzodiacepinas disminuyen las necesidades de gases halogenados y de opioides durante la anestesia general, y se observa un efecto sinérgico con el propofol¹⁸⁴ y ketamina^{185, 186}. Los sueños y alucinaciones derivados del uso de la ketamina pueden reducirse eficazmente con la administración de cualquier benzodiacepina.

Las benzodiacepinas aumentan la toxicidad cardiovascular de la amiodarona y disminuyen el efecto de la levodopa, sin que en ninguno de los casos haya podido demostrarse el mecanismo responsable¹⁸⁷.

El etanol, los barbitúricos y otros depresores del sistema nervioso central potencian los efectos sedantes de las benzodiacepinas¹⁸⁸.

AINES – como el ketorolaco – compiten con midazolam por la fijación protéica, incrementando la sedación^{189, 190}.

Los grandes fumadores y bebedores de café o de té son más resistentes a los efectos sedantes de las benzodiacepinas, ya que la nicotina y las xantinas actúan como inductores enzimáticos¹⁸⁸.

3.4. CONTRAINDICACIONES¹⁷⁰.

La administración de midazolam está contraindicada en las siguientes situaciones:

- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Coma de cualquier etiología.
- Insuficiencia respiratoria aguda.
- Shock.
- Embarazo: el midazolam se considera un fármaco perteneciente al grupo D de riesgo fetal.

4. CISATRACURIO.^{191, 192, 193, 194}

El cisatracurio es un relajante muscular no despolarizante incluido en el grupo de los bencilisoquinoleínicos. Es un isómero del atracurio, y al igual que éste, se elimina por degradación de Hoffmann, produciendo los mismos metabolitos (pero en menor cantidad, ya que al ser más potente que el atracurio utilizaremos menos

dosis de fármaco). Su duración es muy fiable y no se afecta por los fallos renal y/o hepático¹⁹⁵.

4.1. FARMACOCINÉTICA.

El cisatracurio, sufre degradación en el plasma a PH y temperaturas fisiológicas, por la *vía de Hoffmann* (independiente de cualquier órgano).

Los metabolitos resultantes de dicho desdoblamiento químico , espontáneo y no enzimático, (un acriulato monocuaternario y laudanosina) no tienen efectos bloqueadores neuromusculares intrínsecos.

Su metabolismo y eliminación parecen ser, por lo tanto, *independientes* de la *insuficiencia renal o hepática*.

Variaciones menores en los patrones farmacocinéticas debido a la edad no tienden a producir cambios de importancia clínica en la duración de la acción de este fármaco.

Pertenece al grupo de los relajantes neuromusculares de duración intermedia (vida media de eliminación: 30 minutos). Su aclaramiento plasmático es de 5,1 ml/ kg/ min. y su volumen de distribución de 145 ml/kg.

DOSIS HABITUALES:

- Dosis de inducción: 0,1 – 0,4 mg/kg.
- Dosis de mantenimiento: 1 – 3 µgr/kg/min (0,06 – 0,18 mg/kg/h.).

Su duración clínica está en torno a los 45 – 60 minutos y la reversión por anticolinesterásicos es fácil y efectiva, siempre que se intente cuando existen las condiciones adecuadas.

4.2. EFECTOS SECUNDARIOS.

El cisatracurio comparte con el atracurio las consideraciones referentes a la *toxicidad por laudanosina*¹⁹⁶ (catabolito que se relaciona con la excitación del sistema nervioso central, elevación de la CAM e incluso desencadenante de convulsiones, y que con significación en casos en los que la dosis total de fármaco administrada es muy elevada o en pacientes con insuficiencia hepática – ya que la laudanosina se metaboliza en el hígado).

Debido a su metabolismo singular (vía de Hoffman), la duración de su acción puede prolongarse en pacientes hipotérmicos o acidóticos.

Está incluido en el grupo de fármacos perteneciente al grupo B de riesgo fetal (junto con el rocuronio).

4.3. CONSIDERACIONES CLÍNICAS.

Cisatracurio es un relajante neuromuscular de *duración* intermedia, aunque *predecible*, con *gran estabilidad hemodinámica*.

Su empleo fundamental es en procedimientos que requieran *anestesia de general de larga duración* y en pacientes ingresados en la Unidad de Reanimación o en la Unidad de Cuidados Intensivos que precisen bloqueo neuromuscular.

Resulta muy útil en pacientes con *fallo hepático y/o renal*.

Al no ser *histaminoliberador* puede utilizarse con seguridad en pacientes asmáticos o con predisposición alérgica.

5. REMIFENTANILO.¹⁹⁷

El remifentanilo es un opioide agonista μ , de acción ultracorta y con elevada potencia anagésica. Posee todas las características de los agonistas de los receptores μ y produce analgesia y sedación. Por otro lado, también provoca las complicaciones típicas de los opioides, es decir depresión respiratoria, náuseas, vómitos, bradicardia, hipotensión arterial, rigidez muscular y prurito.¹⁹⁸

El inicio de la acción del remifentanilo se produce al minuto de su administración intravenosa. Este hecho proporciona, entre otras, las siguientes ventajas¹⁹⁹:

- Rapidez en el comienzo de sus efectos.
- Facilidad en la dosificación (especialmente administrado en perfusión continua).
- Sus efectos desaparecen rápidamente (a diferencia del resto de los opioides): en menos de 10 minutos.

Remifentanilo disminuye la CAM de algunos de los agentes inhalatorios y reduce las dosis de anestésicos intravenosos a administrar^{200, 201}.

Tras la administración en bolo intravenoso de dosis elevadas de remifentanilo (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) no existen evidencias de un incremento en los niveles plasmáticos de histamina²⁰².

Es un fármaco que nos permite un control de la profundidad de la anestesia, con un despertar rápido y sin efectos indeseables sobre la presión intracraneal²⁰³.

5.1. FARMACOCINÉTICA²⁰⁴.

Administrado en bolo su inicio de acción es inmediato, alcanzando el efecto máximo en 1,5 minutos. En perfusión, el inicio de acción se consigue en menos de 1,5 minutos y su efecto máximo se alcanza en 10 minutos.

El metabolismo del remifentanilo es realizado por las esterasas insaturables plasmáticas y tisulares inespecíficas, ampliamente distribuidas^{205, 206, 207}. Presenta otra vía de hidrólisis que es la N – dealquilación, aunque esto sólo ocurre en un 1,5% del fármaco.

Se excreta inalterado por la orina en un 1,5%.

No es sustrato de la pseudocolinesterasa y no se ve afectado por la presencia de anticolinesterásicos²⁰⁸. Su efecto puede ser antagonizado con naloxona²⁰⁹.

Su metabolito principal es un metabolito carboxílico (GR90291) que posee una potencia unas 4600 veces inferior a la del remifentanilo, que aunque se excreta por la orina, parece no tener relevancia clínica – ni siquiera en pacientes con fallo renal²¹⁰. No existe evidencia de secuestro pulmonar del fármaco²¹¹.

Su unión a proteínas plasmáticas es del 70% y su vida media plasmática es menor de 10 minutos²¹².

Remifentanilo es 20 veces más potente que alfentanilo, 2 veces menos potente que fentanilo y 20 veces menos potente que sulfentanilo^{213, 214}.

Un parámetro importante es el de “*vida media sensible al contexto*”: es el tiempo necesario para que la concentración plasmática disminuya al 50% tras

administrar el fármaco en perfusión continua. En el caso del remifentanilo ese valor oscila entre los 3 y los 6 minutos, según la edad, siendo un parámetro farmacocinético independiente de la duración de la infusión, a diferencia de otros morfínicos^{215,216}.

Estas características farmacocinéticas de remifentanilo no varían en los pacientes con disfunción hepática y / o renal, por lo que no es necesario modificar su dosificación^{217, 218}. Es recomendable disminuir la dosis a administrar en un 50% en los que el aclaramiento renal está reducido en un 25%^{219, 220}.

DOSIS HABITUALES²²⁰:

- Ventilación controlada:
 - Dosis de inducción: 0,5 -1 µg/ kg. en no menos de 30 segundos.
 - Dosis de mantenimiento: 0,25 - 1 µg/ kg/ min.
- Ventilación espontánea:
 - Dosis de inducción: no usar.
 - Dosis de mantenimiento: 0,025 – 0,1 µg/ kg/ min.
- Reducir la dosis en un 50%:
 - Mayores de 65 años.
 - Pacientes ASA III – VI.
- Ajustar al peso ideal en pacientes obesos.

5.2. INDICACIONES.

La duración de la acción del remifentanilo es muy breve y esto se considera como una de sus principales ventajas, para la práctica clínica diaria. Su rápida eliminación provoca un efecto analgésico de corta duración una vez que se ha suprimido la perfusión del fármaco. Por ello, antes de finalizar la infusión, habrá que instaurar un plan analgésico adicional que perdure en el postoperatorio y que se adecue a al tipo de cirugía realizada.

En cirugía abdominal mayor dota a los pacientes de una gran *estabilidad hemodinámica* y permite una extubación más precoz, comparado con otros opiáceos²²¹.

También es posible mantener al paciente en ventilación espontánea con infusiones bajas de remifentanilo de 0,05 – 0,1 µgr/ kg/ min para sedación o como coadyuvante en maniobras invasivas^{222, 223}.

Durante la inducción con remifentanilo se produce una menor *respuesta cardiovascular a la intubación* que con otros opioides, como son fentanilo y alfentanilo. Además la respuesta a los *estímulos quirúrgicos* también es menor, proporcionando un mejor control intraoperatorio que otros opioides²²⁴. No es aconsejable usarlo como único agente inductor debido a la marcada rigidez muscular que produce en los pacientes²²⁵. En cirugía cardíaca, la inducción con midazolam y remifentanilo, y posteriormente el mantenimiento de la anestesia general utilizando remifentanilo en perfusión continua, a 1 µgr/ kg/ min, proporciona una *gran estabilidad hemodinámica* y suprime la respuesta al stress quirúrgico de un modo comparable a como lo hace el fentanilo. Dosis superiores a 1 µgr/ kg/ min no han demostrado una mayor eficacia en la cirugía de

derivación coronaria^{226, 227, 228, 229, 230, 231}. Se ha demostrado que la administración de remifentanilo en la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea previene la hiperglucemia y se asocia con una disminución en las necesidades intraoperatorias de insulina²³². El mantenimiento de esta perfusión de remifentanilo en el postoperatorio inmediato, permite un menor tiempo de recalentamiento y una disminución en la estancia media hospitalaria^{233, 234, 235, 236}.

En pacientes neuroquirúrgicos, propofol asociado a remifentanilo en perfusión continua, en una dosis de 0,2 – 0,5 µgr/kg/min, permitió un *despertar predecible* tras finalizar la cirugía^{237, 235, 238}.

Remifentanilo puede ser un fármaco muy útil para cirugía pediátrica ambulatoria²³⁹. En este grupo de pacientes, remifentanilo permite una *extubación precoz y segura*²⁴⁰, incluso en niños con insuficiencia respiratoria previa²⁴¹. Además, nos permite realizar sedaciones para *pruebas diagnósticas y mínimamente invasivas* en niños con un amplio margen de seguridad^{242, 243}.

La administración de remifentanilo por vía espinal (epidural / intradural) está *contraindicada*, ya que contiene como excipiente glicina, que es un potente inhibidor de la neurotransmisión. Por consiguiente, su administración por estas vías podría ocasionar disfunción motora en los pacientes²⁴⁴.

Remifentanilo también se ha utilizado como analgésico en el postoperatorio, administrado en infusiones a una dosis de 0,05 – 0,2 µgr/ kg / min²⁴⁵. Así mismo, se ha propuesto la administración de remifentanilo en el postoperatorio mediante sistemas de PCA – TCI^{246,247} y mediante perfusión continua a dosis constante²⁴⁸. Dado que su efecto comienza rápidamente y puede mantenerse todo el tiempo que sea necesario, es imprescindible vigilar

estrechamente al paciente²⁴⁹ y asegurarnos, previamente, del óptimo funcionamiento de los sistemas de infusión²⁵⁰, ya que tras la administración de bolos de remifentanilo o tras aumentos en su velocidad de infusión, se incrementa notablemente el riesgo de depresión respiratoria en los pacientes²⁵¹,^{252, 253, 254, 255} – con una incidencia, en algunos trabajos, hasta del 29%.

2.3. Fundamentos de la tesis.

El estudio del despertar intraoperatorio (DIO) es un problema de especial relevancia en anestesia, por sus consecuencias para el paciente y sus posibles implicaciones médico legales.

La dificultad que representa la investigación del DIO viene condicionada entre otras cosas por la confusión existente a la hora de explicar los conceptos que lo definen, por lo que muchas veces existe un solapamiento entre dichos conceptos. Anestesia, profundidad anestésica, niveles anestésicos, memoria implícita y explícita etc. pueden parecerse términos muy similares y por tratarse de cosas realmente diferentes, llevarnos a confusión.

Por lo tanto, expondremos a continuación los siguientes conceptos para así conocer con precisión a qué nos referimos en cada momento:

- Diferencia entre memoria implícita (inconsciente) y memoria explícita (consciente).
- Niveles de función cognitiva.
- Fases de la anestesia y planos de profundidad anestésica (Guedel).
- Repercusiones que el DIO tiene para el paciente.
- Repercusiones que el DIO tiene para el anesesiólogo.

2.3.1. MEMORIA IMPLÍCITA Y EXPLÍCITA.

1. CONCEPTO DE MEMORIA.

Podemos definir la **memoria** como la función cerebral que nos permite codificar, almacenar y evocar la información del pasado. Es un proceso complejo y que involucra a diversas áreas del sistema nervioso central. La memoria es consecuencia de las conexiones sinápticas repetitivas entre neuronas, lo que crea redes neuronales.

El hipocampo es la zona cerebral relacionada con la memoria y el aprendizaje, pero como ya hemos dicho, no existe una localización única cerebral para esta función: así pues, los lóbulos frontales se dedican a organizar la percepción y el pensamiento y muchos de nuestros automatismos están almacenados en el cerebelo.

La memoria permite retener experiencias pasadas, y, según el alcance temporal, se clasifica en:

- Memoria a corto plazo: implicaría la reverberación en un circuito cerrado neuronal. Es un sistema para almacenar una cantidad limitada de información, durante un corto periodo de tiempo. Es una memoria inmediata para los estímulos que acaban de ser percibidos. Es frágil y transitoria que enseguida se desvanece y que resulta muy vulnerable a cualquier tipo de interferencias.
- Memoria a largo plazo: se produce por cambios estructurales más duraderos, conocidos como potenciación a largo plazo. Permite almacenar una gran cantidad de información durante un tiempo

indefinido. Es estable, duradera y muy poco vulnerable a las interferencias²⁵⁶.

Si la información no se transfiere al “almacén” de largo plazo en un plazo de 20 segundos, se pierde²⁵⁷. Muchos agentes anestésicos y fármacos psicotrópicos pueden alterar esa transferencia y codificación: en la práctica eso se traduce en la capacidad del individuo de permanecer atento y alerta pero sin que esta experiencia llegue y se retenga en la “memoria a largo plazo”²⁵⁸.

2. MEMORIA EXPLÍCITA E IMPLÍCITA.

En general todos los procesos de recuerdo que exigen un esfuerzo consciente para recuperarlos forman parte de lo que entendemos por **memoria explícita**. Así, cuando tras una anestesia general, el anestesiólogo pregunta al paciente si recuerda haber oído, sentido o visto algo durante la intervención, se está explorando únicamente la memoria explícita.

La memoria explícita o *recuerdo consciente y espontáneo* se puede detectar a través de una entrevista postoperatoria, pero para la detección de la memoria implícita (o *recuerdo inconsciente*) se requieren pruebas psicológicas que son de muy difícil aplicación en la dinámica anestésica de rutina.

Es importante saber que ambos tipos de memoria son independientes y dissociables^{1,2}.

Los términos de memoria implícita y explícita fueron introducidos por Graf y Schacter en 1985²⁵⁹. La **memoria implícita** es aquella que funciona sin necesitar el

recuerdo de la experiencia de aprendizaje previa. Un sujeto puede revelar algo almacenado en su memoria sin recordar cuándo o cómo fue aprendido o, incluso, que fuera aprendido. Se relaciona con cambios en el comportamiento, producidos por experiencias previas que no son recordadas por el individuo. Se desconoce su impacto psicológico postoperatorio.

La **memoria explícita**, se refiere a la *recuperación intencionada* de experiencias o informaciones previas. Es el proceso de memoria que nos resulta más habitual y sería el responsable del *despertar intraoperatorio (DIO)* en pacientes intervenidos bajo anestesia general²⁶⁰.

Ciertas drogas o fármacos podrían producir alteración del proceso de consolidación de la memoria, de modo que la información no llegase a la “memoria a largo plazo”. En algunos estados patológicos, estos fármacos o drogas podrían interferir con el mecanismo de recolección, haciendo imposible para el paciente el recuerdo intencionado. Las propiedades amnésicas de la escopolamina y de las benzodiacepinas fueron reconocidas en 1962 y 1968 respectivamente^{261, 262}. En 1970, Ghoneim et al. iniciaron estudios sistemáticos sobre los efectos que los fármacos anestésicos tenían en la memoria²⁶³, pero a pesar de conocerse que dichas drogas, así como los barbitúricos, el alcohol o la marihuana pueden disminuir la memoria, se desconoce el mecanismo preciso por el cual lo producen²⁶⁴. Así pues, no sería infundado pensar que puede existir una cierta disociación entre la alteración de la memoria y los niveles de sedación, al menos con algunos fármacos.

Actualmente el estudio de la memoria durante la anestesia es un campo abierto a la investigación²⁶⁵.

2.3.2. NIVELES DE FUNCIÓN COGNITIVA Y DESPERTAR INTRAOPERATORIO.

Se define como **despertar intraoperatorio** (*DIO*) el estado en el que el paciente ha sido consciente de los sucesos ocurridos durante la anestesia general y es capaz de narrarlo una vez finalizada ésta.

El recuerdo del despertar intraoperatorio (DIO) tras la cirugía bajo anestesia general, es un evento adverso infrecuente pero bien descrito³, que puede desencadenar un trastorno de estrés postraumático.

La posibilidad de que un paciente sometido a una intervención quirúrgica bajo anestesia general se encuentre despierto y experimente dolor durante dicha intervención y, sobre todo, que éste pueda recordarlo en el postoperatorio, plantea una situación alarmante no sólo para los pacientes, sino también para los anesthesiólogos. Por añadidura, existen pruebas experimentales de que la memoria explícita o recuerdo consciente de episodios intraquirúrgicos constituye solamente la punta de un iceberg⁴ y es posible que exista una alta incidencia de percepción inconsciente durante la anestesia general.

Basándose en las teorías evolucionistas de Reber²⁶⁶, Jones²⁶⁷ afirma que la memoria implícita es más resistente a la acción depresora de los anestésicos generales. La función cognitiva bajo la acción de estos fármacos declinaría de modo gradual y no de forma “todo o nada”, tal y como sugieren diversos estudios^{14, 268}. Jones y Konieczko⁵ clasificaron los efectos sobre el cerebro de concentraciones crecientes de fármacos anestésicos y establecieron cuatro niveles de función cognitiva en los pacientes intervenidos bajo anestesia general (Tabla 1):

Tabla 1: Niveles de función cognitiva bajo anestesia general*.

Nivel 1	Percepción consciente sin amnesia (con <i>memoria explícita</i>)
Nivel 2	Percepción consciente con amnesia (<i>sin memoria explícita</i>)
Nivel 3	Percepción subconsciente con amnesia (con <i>memoria implícita</i>)
Nivel 4	Ausencia de percepción intraoperatoria (inconsciencia, <i>sin memoria implícita ni explícita</i>)

* Modificado de Jones y Konieczko⁵.

El “Nivel 1” corresponde al estado de “despierto”, en el que los pacientes pueden recordar los acontecimientos de forma habitual (memoria explícita). Los “Niveles 2 y 3” representan niveles de consciencia en los que no existen los recuerdos espontáneos, aunque la percepción de algunos hechos puede manifestarse como cambios en el comportamiento posterior del sujeto (memoria implícita). Como ya hemos señalado, la memoria implícita es la memoria *inconsciente*, que ayuda a la realización de las tareas pero sin que sea necesario tener consciencia previa de las mismas. A su vez, la memoria explícita es la recolección *consciente* de las *experiencias previas* (recuerdo explícito) o de la *información factual* (memoria semántica).

Los anestésicos generales administrados a dosis bajas (subanestésicas) producirían poco efecto sobre la consciencia y sobre la memoria, de tal modo que el paciente sería capaz de responder a órdenes y recordar posteriormente con exactitud lo sucedido (“**Nivel 1**” de la tabla de Jones y Konieczko).

Al aumentar la concentración del anestésico administrado puede abolirse la memoria explícita, aunque el sujeto pueda todavía responder a órdenes (“**Nivel 2**”). Este nivel ha sido ampliamente estudiado, ya que en él se centran diversos estudios

de detección del despertar intraoperatorio (DIO) o de detección de consciencia durante la anestesia general²⁶⁹. Basándose en el método descrito por Tunstall en 1977²⁶⁹, otros autores, entre los que destacan los estudios de Russell et al.^{270, 271}, King et al.²⁷² y Munglani et al.²⁷³, han comprobado que algunos pacientes podían ser conscientes durante la anestesia general pero no recordar nada con posterioridad^{274,275}.

Si administramos a los pacientes dosis todavía más elevadas de anestésicos se llegarían a abolir la memoria explícita y también la consciencia (“**Nivel 3**”). Sin embargo, cabría la posibilidad de que pacientes en este estadio fuesen aún capaces de procesar algún tipo de información, principalmente de tipo auditivo, pero sin recuerdo posterior. Para demostrar esta capacidad tendríamos que basarnos en tests de aprendizaje o en la memoria implícita.

Alcanzaríamos el “**Nivel 4**” cuando aumentásemos nuevamente la dosis de anestésico administrado y llegásemos al nivel deseable de anestesia general en el que no existe ni consciencia, ni memoria explícita ni implícita.

Así pues, según la tesis de Jones²⁶⁷, el proceso cognitivo durante la anestesia general es abolido conforme aumenta la profundidad anestésica.

Parece ser que el recuerdo consciente de un suceso intraoperatorio (lo que conocemos como “despertar intraoperatorio” o “DIO”) tiene una incidencia mucho menor que la percepción inconsciente (“Nivel 3”) durante la anestesia general, tal y como sugieren muchos estudios que asumen que los pacientes se encontraban en un “nivel 3”⁴. Otros autores como Wang discrepan y opinan que la mayoría de esos estudios se realizaron con pacientes que se encontraban en un “Nivel 2” y que por lo tanto no demostrarían la existencia de memoria implícita²⁷⁶.

2.3.3. FASES DE LA ANESTESIA. PLANOS DE PROFUNDIDAD ANESTÉSICA.

En el siglo I d.C., el filósofo griego *Dioscórides* utilizó por primera vez la palabra “**anestesia**” para describir el efecto narcótico de la mandrágora. Posteriormente, la palabra “anestesia” reapareció en 1771 en la *Encyclopaedia Britannica*, y la definía como “*una privación de los sentidos*”²⁷⁷. Tras la introducción en 1846 del éter por Morton, O.Wendell Holmes asignó la palabra al nuevo fenómeno que hacía posibles los procedimientos quirúrgicos.

En 1987, *White* define la anestesia como “un estado reversible de depresión del sistema nervioso central, con una pérdida del estado de consciencia y en el que al recuperarse no existe la capacidad de recordar ningún hecho ocurrido durante ese periodo”²⁷⁷. Esta última definición de anestesia incluye dos conceptos importantes: la inconsciencia y la ausencia de memoria.

La definición de “anestesia”, fue ampliada y perfeccionada por Kissin²⁷⁸ en 1993. En un magnífico editorial indicó que el estado de anestesia general podía crearse utilizando un amplio espectro de acciones de diferentes fármacos. Estas acciones farmacológicas incluían: la analgesia, la ansiolisis, la amnesia, la inconsciencia y la supresión de respuestas motoras, cardiovasculares y hormonales frente al estímulo quirúrgico. Se introducen los conceptos de protección neurovegetativa, de analgesia y respuesta motora. Todos estos conceptos son

difíciles de separar, y habría que entenderlos como un efecto continuo en relación con la dosis del fármaco anestésico utilizado²⁷⁹ (Fig. 9):

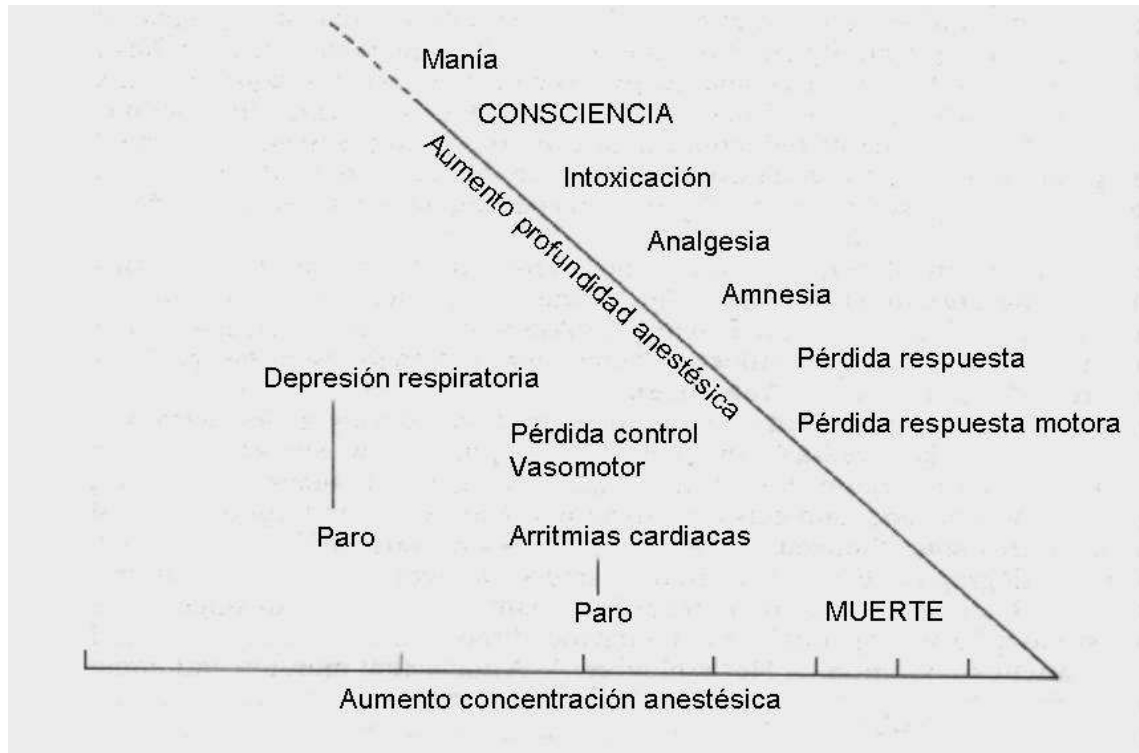


Fig. 9: Adaptado de “White DC. Anestesia: a privation of sense. An historical introduction and some definitions. In: Consciousness awareness and pain in general anesthesia”²⁷⁷.

El primero que intentó describir la **profundidad de la anestesia** fue *Plomley*²⁸⁰, en 1847. Describió tres fases: intoxicación, excitación (tanto consciente como inconsciente) y los niveles más profundos de narcosis. Ese mismo año, *J. Snow* describió “cinco grados de narcosis” para la anestesia con éter²⁸¹. Las tres primeras fases abarcaban la inducción de la anestesia y las dos últimas representaban la anestesia quirúrgica.

En 1858, *Snow* focalizó su atención en el cloroformo²⁸² y realizó descripciones excelentes de la anestesia con éter y cloroformo. Muchos de estos signos clínicos fueron descritos, otra vez, años después²⁸³.

A principios de 1900 se introdujo la premedicación con sedantes y/ u opioides, y comenzaron a estar disponibles agentes anestésicos de inicio rápido, como el óxido nitroso y el etileno. Gracias al uso de la medicación preanestésica y a la aparición de estos agentes inhalatorios de acción rápida la fase de excitación provocada por los anestésicos disminuía.

En 1937 *Guedel* publica su descripción clásica de los signos de la anestesia con éter²⁸⁴ y define cuatro estadíos (Fig. 10), basándose en la descripción de signos físicos como el tono muscular, el patrón respiratorio y los signos oculares:

- Estadío 1 o de *analgesia*: esta fase se caracteriza por un patrón respiratorio lento y regular, producido por el diafragma y por los músculos intercostales. Existe reflejo corneal. El paciente presenta amnesia, analgesia y sedación completas.
- Estadío 2 o de *delirio*: en esta fase aparecen excitación, inconsciencia y un estado de sueño con inhibición de la actividad. La ventilación es irregular e impredecible. Existe reflejo de dilatación pupilar y reflejo palpebral. Es la fase en la que existe mayor riesgo de laringoespasmo, vómito o arritmias).
- Estadío 3 o *quirúrgico*: se subdivide en cuatro planos progresivos:
 1. Plano 1: existe relajación somática leve, respiración periódica regular y músculos oculares activos.

2. Plano 2: la inspiración se hace más corta que la espiración y hay una pausa breve que las separa; los ojos se quedan inmóviles.
 3. Plano 3: los músculos abdominales están completamente relajados y la respiración diafragmática es muy evidente. No hay reflejo palpebral.
 4. Plano 4: los músculos intercostales están completamente paralizados y se producen movimientos paradójicos de la caja torácica. La respiración es irregular y las pupilas están dilatadas.
- Estadio 4 o de *parálisis*: los músculos se quedan flácidos y las pupilas se dilatan mucho. Se producen parada cardiovascular y parálisis respiratoria, lo que conduce al colapso cardiovascular.







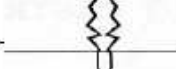

Estadio	Tono muscular	Respiración	Movimiento ocular
1 Analgesia	Normal		Ligero
2 Excitación	Normal a elevada		Moderado
3 	Ligeramente relajado		Ligero
	Moderadamente Relajado		Ninguno
	Marcadamente relajado		Ninguno
	Marcadamente relajado		Ninguno
4 Parálisis respiratoria	Flaccidez		Ninguno

Fig. 10: Estadíos de Guedel para la anestesia con éter. Adaptado de Antognini JF, Carstens E²⁸⁵.

En la anestesia actual estos estadíos no son útiles para definir el grado de profundidad anestésica, entre otras cosas por la utilización de relajantes musculares, que inhiben totalmente el patrón respiratorio y el movimiento.

Otros autores como Artusio²⁸⁶ en 1954 y Woodbridge²⁸⁷ en 1957 siguieron profundizando en la descripción de la anestesia y sus distintas fases.

En la actualidad, podemos definir la profundidad anestésica como el balance dinámico entre los efectos depresores de los agentes anestésicos sobre el sistema nervioso central y el estímulo que supone la cirugía. Prys – Roberts, considera que la anestesia es un estado en el que el paciente ni percibe ni recuerda los estímulos nocivos, como resultado de la inconsciencia inducida por el agente anestésico. La pérdida de consciencia la considera un fenómeno umbral o de “todo o nada”. Así pues, este autor considera que no pueden existir grados de anestesia ni profundidad variable en la misma y define la anestesia en términos de fármacos que producen inconsciencia y modifican los estímulos nociceptivos²⁸⁸. Según esto, la anestesia general podría ser definida como un espectro de acciones farmacológicas separadas que varían en función de los objetivos perseguidos (Fig. 11):

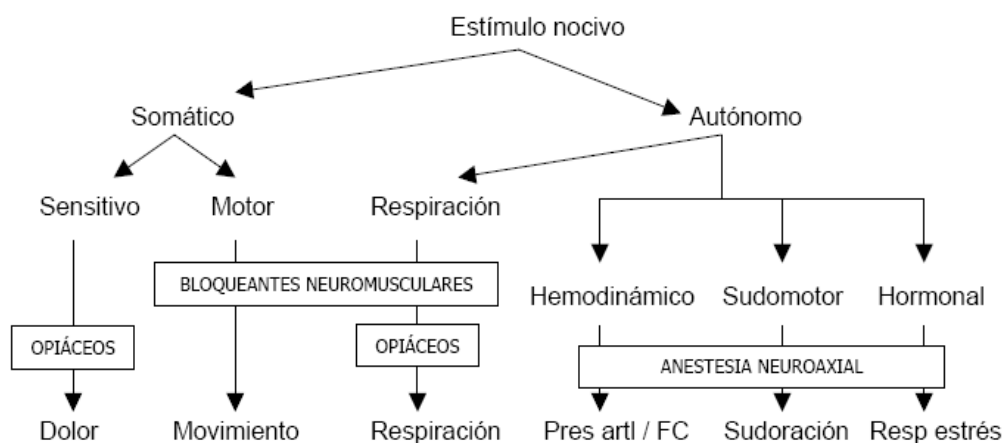


Fig. 11: La profundidad de la anestesia puede definirse como la falta de respuesta clínica relevante ante el estímulo nocivo. *Modificado de Prys – Roberts C²⁸⁸.*

Según esta concepción, la anestesia podría ser definida como un espectro de acciones farmacológicas separadas que varían en función de los objetivos perseguidos²⁷⁸.

Parece existir una buena correlación entre profundidad anestésica y la activación / abolición de la memoria explícita⁵, aunque este hecho no está tan claro con la memoria implícita^{276, 289, 290, 291}.

NIVEL ANESTÉSICO ÓPTIMO:

Según las publicaciones que tratan del DIO, el *oído* es el último sentido que se pierde tras la inducción de la anestesia general^{3, 56, 57}.

Por otra parte, la consciencia parece más fácilmente abolible, con la administración de fármacos anestésicos, que la respuesta somática o motora a un estímulo.

Sin embargo, desde el punto de vista clínico, es difícil el asegurar un nivel anestésico óptimo en todo momento, ya que siempre habrá que considerar la relación entre estímulos y fármacos anestésicos. Una misma concentración anestésica puede asegurarnos un plano anestésico óptimo en unas condiciones quirúrgicas, pero que sea inadecuado ante un determinado estímulo añadido⁹⁸.

A pesar de lo variable de esa relación estímulo - fármaco, en ella se basan conceptos claves como la **CAM** (concentración alveolar de anestésico inhalatorio necesario para abolir la respuesta motora del 50% de pacientes ante un estímulo quirúrgico) y la CAM – awake (concentración alveolar de gas que permite al paciente abrir los ojos cuando se le dan instrucciones verbales durante la emergencia de la anestesia).

Los **sistemas de monitorización de la profundidad anestésica** (Entropía, BIS, PEALM etc) son por tanto muy importantes en la práctica clínica diaria para el anestesiólogo dada la complejidad que entraña la determinación de la profundidad anestésica óptima.

2.3.4. REPERCUSIÓN PARA EL PACIENTE.

A pesar de la baja frecuencia de presentación del DIO⁷⁴ en la actualidad (del 0'1% al 0'2% para todas las cirugías realizadas bajo anestesia general), su aparición es un motivo de preocupación significativa en los pacientes⁷⁵ y frecuentemente se asocia con secuelas psicológicas adversas que incluyen síntomas asociados al **trastorno de estrés postraumático**^{74, 76, 56}.

2.3.5. REPERCUSIÓN PARA EL ANESTESIOLOGO.

Cuando un paciente relata un episodio de DIO durante una intervención quirúrgica, los profesionales sanitarios no debemos ignorarlo y sugerirle que se lo ha imaginado o que lo ha soñado, ya que con ello podríamos empeorar su situación psíquica. El anestesiólogo debe mantener una conversación sincera con el paciente y reconocer que es posible que durante periodos de la intervención el paciente estuviese consciente, ya que al parecer, de este modo, la recuperación de los pacientes es más rápida y con menos secuelas psicológicas^{1, 2, 62}.

Además, el DIO puede tener **consecuencias médico-legales**, como revela el análisis de los casos judiciales cerrados o con sentencia firme sin posibilidad de recurso de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA)⁵⁸ y como recoge el estudio finlandés de *Ranta* (1997)⁷⁹.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO:

1. En la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea y con monitorización de la profundidad hipnótica mediante Entropía, no existen diferencias en la incidencia del despertar intraoperatorio entre los pacientes del grupo que fueron anestesiados usando la técnica que incluye Sevofluorane, y los del grupo en los que no se utilizó Sevofluorane.
2. En la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, no existen diferencias en la incidencia de despertar intraoperatorio entre los pacientes que fueron monitorizados mediante Entropía y los que no fueron monitorizados con Entropía.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS:

4.1. OBJETIVOS PRINCIPALES:

1. Determinar si existen diferencias en la incidencia de despertar intraoperatorio entre los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea y con monitorización de la profundidad hipnótica mediante Entropía que fueron anestesiados usando la técnica que incluye Sevofluorane y los que se anestesiaron sin utilizar Sevofluorane.
2. Determinar si existen diferencias en la incidencia de despertar intraoperatorio entre los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea cuya profundidad hipnótica fue monitorizada mediante Entropía y los que no fueron monitorizados con Entropía.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Determinar si existe relación entre la aparición de despertar intraoperatorio y variables intrínsecas al paciente.
2. Determinar si existe relación entre la aparición de despertar intraoperatorio y variables extrínsecas al paciente.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS:

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio analítico prospectivo observacional.

5.2. MODELO DE ESTUDIO:

Estudio analítico prospectivo observacional tipo Cohortes.

5.3. POBLACIÓN:

5.3.1. POBLACIÓN DIANA.

Pacientes con patología cardíaca y susceptibles de ser intervenidos bajo circulación extracorpórea (C.E.C).

5.3.2. POBLACIÓN ACCESIBLE.

La componen los pacientes con patología cardíaca, que son intervenidos bajo circulación extracorpórea por el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital

Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza durante el periodo de 1 año (desde abril del 2010 hasta abril del 2011). Esta cifra se obtuvo revisando las bases de datos del Servicio de Cirugía Cardíaca del H.U.Miguel Servet de Zaragoza. Por lo tanto, nuestro estudio que comenzó el 19 de abril del 2010, constó de una “población accesible” de 400 pacientes (hasta el 19 de abril del 2011), ya que es el número de pacientes que se operan en un año por el Servicio de Cirugía Cardíaca de nuestro hospital.

5.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

La compondrán los pacientes, pertenecientes a la población accesible, con las características descritas anteriormente y que cumplan los siguientes criterios:

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Pacientes con edad ≥ 18 años⁸⁰, que son intervenidos de Cirugía cardíaca, bajo CEC, por el Servicio de Cirugía Cardíaca del H.Universitario Miguel Servet y anestesiados por el Servicio de Anestesia del citado hospital.
2. La cirugía se realizará bajo anestesia general.
3. Pacientes con un estado mental normal (antes y después de la cirugía)⁸⁰.
4. Pacientes con capacidad para firmar el consentimiento informado para la cirugía y la anestesia general⁸⁰.
5. Monitorización sistemática mediante Entropía de la profundidad hipnótica de los paciente (Hipótesis 1).

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Fallecimiento del paciente durante la intervención y/o en el postoperatorio inmediato (1ª semana post-intervención).
2. Pacientes que no se extuban en las primeras 24 horas postcirugía.
3. Pacientes que no hablan español.

5.5. MÉTODO DE OBTENCIÓN DE LA MUESTRA.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de nuestro estudio, fueron asignados a cada cohorte de un modo aleatorio.

Dado que el investigador principal es un mero observador y no debe influir en la aleatorización de los pacientes (estudio descriptivo prospectivo observacional), los pacientes se asignaron a cada uno de los grupos en dependencia de la técnica anestésica elegida según el criterio del anestesiólogo que participó en cada cirugía.

Diariamente se cumplimentó la ficha de “Recogida de datos” de los pacientes intervenidos.

5.6. TAMAÑO MUESTRAL.

Dado que no existen estudios precedentes que determinen la incidencia del despertar intraoperatorio en aquellos pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo

circulación extracorpórea, usando como hipnótico en la anestesia general el Sevofluorane sumado a una perfusión continua de remifentanilo, cisatracurio y midazolam, y dada la variabilidad de la incidencia de DIO existente en la cirugía cardíaca bajo CEC (incidencia de DIO entre el 1,4% y el 23%)¹⁰⁰, se realizó un **estudio piloto** para determinar la incidencia del DIO en ese tipo de pacientes.

El número de sujetos necesarios para el estudio piloto se determinó usando la fórmula para la estimación de una proporción (variables cualitativa: “despertar sí”- “despertar no”)²⁹²:

$$N = \frac{Z\alpha^2 P (1-P)}{i^2}$$

Donde:

N: número de sujetos necesarios.

Z α : valor de Z correspondiente al riesgo α fijado.

P: valor de la proporción que se supone existe en la población.

i: precisión con que se desea estimar el parámetro.

Para el cálculo del tamaño muestral del estudio piloto nos basamos en los datos aportados por los estudios más recientes¹⁰⁰, que establecían una probabilidad de aparición del evento (DIO) del 4,7%. El tamaño del estudio piloto fue de 69 pacientes

(N = 69). Se realizó la estimación con una precisión de $\pm 4\%$ y una confianza del 95% ($1 - \alpha = 0,95$; $\alpha = 0,05$; $Z\alpha = 1,96$).

Así se calculó la probabilidad de DIO con la técnica anestésica a estudio, parámetro necesario para determinar el tamaño muestral de nuestro trabajo.

El **tamaño muestral** de nuestro estudio se determinó según las “fórmulas para el cálculo del número de sujetos necesarios para la comparación de dos proporciones”²⁹² (variables cualitativas: “despertar sí”- “despertar no”). Consideraremos la hipótesis como bilateral o de dos colas. El riesgo α será del 5% y el riesgo β del 20% (potencia $1 - \beta = 0,80$).

$$N = \frac{\left[Z\alpha\sqrt{2 \cdot P \cdot (1-P)} + Z\beta\sqrt{P1 \cdot (1-P1) + P2 \cdot (1-P2)} \right]^2}{(P1-P2)^2}$$

Donde:

N: número de sujetos necesarios en cada uno de los grupos.

$Z\alpha$: valor de Z correspondiente al riesgo α fijado.

$Z\beta$: valor de Z correspondiente al riesgo β fijado.

P1: valor de la proporción que se supone existe en el grupo de referencia.

P2: valor de la proporción que se supone existe en el grupo de estudio.

$P1 - P2$: valor mínimo de la diferencia que se desea detectar.

P: media ponderada de las proporciones P1 y P2.

El tamaño muestral corregido para nuestra población finita de 400 pacientes fue de 258 pacientes y se repartió en dos grupos aleatorios de 129 pacientes cada uno, en dependencia de la técnica anestésica elegida según el criterio del anestesiólogo que participó en cada cirugía.

5.7. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Una vez calculado el tamaño muestral, dividimos nuestro estudio en dos fases:

5.7.1. FASE 1:

En esta fase se estudió que *“en la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, no existen diferencias en la incidencia del despertar intraoperatorio entre los pacientes que fueron anestesiados usando la técnica que incluye Sevofluorane, y los del grupo en los que no se utilizó Sevofluorane, monitorizándoseles a todos ellos la profundidad hipnótica mediante Entropía”* (“Hipótesis 1”). Se estudió también *“si existe relación entre la aparición de despertar intraoperatorio y variables intrínsecas al paciente”* y *“si existe relación entre la aparición de despertar intraoperatorio y variables extrínsecas al paciente”*.

Para ello, el investigador principal, recogió los datos de todos los pacientes intervenidos por el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario Miguel Servet, que se intervinieron bajo anestesia general y con circulación extracorpórea (CEC) desde el 19 - abril - 2010 hasta el 2 - febrero - 2011, en una base de datos Access elaborada a tal efecto. Los casos se recogieron de un modo consecutivo para evitar sesgos de selección.

Los pacientes debían cumplir los criterios de inclusión de nuestro estudio. Todos ellos firmaron el consentimiento informado para la anestesia general.

Los pacientes fueron informados de la utilización de datos de su Historia Clínica, preservando su anonimato, para la realización de nuestro estudio: no encontrando ninguna abstención ni negativa a su inclusión en nuestro trabajo. Todos accedieron a la realización de una entrevista clínica a las 24h de la cirugía y a los 7 días de la intervención, y a la utilización de sus respuestas, preservando su anonimidad, en nuestro estudio.

El investigador principal fue el que recogió todos los datos de los pacientes y el que realizó las entrevistas clínicas seriadas.

Los pacientes intervenidos, se asignaron aleatoriamente al “grupo A” (pacientes en los que el mantenimiento de la anestesia general se realizó usando Sevofluorane más una perfusión continua de Midazolam, Cisatracurio y Remifentanilo) y “grupo B” (pacientes en los que el mantenimiento de la anestesia general se realizó usando una perfusión continua de Midazolam, Cisatracurio y Remifentanilo - sin usar Sevofluorane), en dependencia de la técnica anestésica elegida según el criterio del anesthesiólogo que participó en cada cirugía. El “grupo A” y el “grupo B” debían constar de igual número de pacientes ($N = 129$ pacientes en cada grupo), y debían ser homogéneos respecto a su composición. La profundidad hipnótica de todos los pacientes se monitorizó mediante la Entropía.

Se recogieron los datos de tantos pacientes como fueron necesarios hasta completar los dos grupos, siendo el número total de casos recogidos de 336 pacientes.

De los 336 pacientes fueron excluidos del estudio:

- Los pacientes a los que no se les monitorizó la profundidad hipnótica mediante Entropía (51 pacientes).
- Los fallecidos durante la cirugía o en el postoperatorio inmediato – a los que no se pudo entrevistar en el postoperatorio, a las 24 h. y/ o a los 7 días de la cirugía (15 pacientes).
- Aquellos pacientes que fueron intervenidos de cirugía cardíaca sin CEC (6 pacientes).
- Aquellos pacientes que presentaron déficit cognitivo tras la cirugía y no se les pudo realizar la entrevista (1 paciente).

La muestra final para el estudio fue, por tanto, de 263 pacientes, todos ellos monitorizados con Entropía y distribuidos en dos grupos aleatorios, según la técnica anestésica empleada:

- “Grupo A”: 131 pacientes, cuya técnica anestésica incluía en empleo de Sevofluorane.
- “Grupo B”: 132 pacientes, cuya técnica anestésica no incluía el empleo de Sevofluorane.

TÉCNICA ANESTÉSICA:

En el Servicio de Anestesia del Hospital Universitario Miguel Servet, se utilizaron dos técnicas anestésicas en el mantenimiento de la anestesia general en Cirugía Cardíaca. La elección de una u otra técnica dependió del criterio del anestesiólogo que participó en cada cirugía. La inducción de la anestesia general se

realizó en todos los casos mediante la administración por vía intravenosa (i.v) de Midazolam (0,05 – 0,1 mg/kg), Etomidato (0,2 – 0,3 mg/kg) y Fentanilo (4 - 10 µgr/kg). El relajante neuromuscular utilizado fue Cisatracurio (0,2 mg/kg i.v).

A. “GRUPO A”:

En el mantenimiento de la anestesia general, el anestesiólogo empleó una perfusión continua de Midazolam (0,08 – 0,25 mg/kg/h), Cisatracurio (0,06 -0,18 mg/kg/h) y Remifentanilo (0,25 – 1 µgr/kg/min., para una tensión arterial sistólica entre 90 – 120 mmHg) con Sevofluorane (CAM 0’7-1).

B. “GRUPO B”:

En el mantenimiento de la anestesia general, se empleó una perfusión continua de Midazolam (0,08 – 0,25 mg/kg/h), Cisatracurio (0,06 - 0,18 mg/kg/h) y Remifentanilo (0,25 – 1 µgr/kg/min., para una tensión arterial sistólica entre 90 – 120 mmHg) sin Sevofluorane.

Se define el empleo de **Sevofluorane** como aquel que logre una concentración alveolar mínima (CAM) *del 0,7 – 1*, en dependencia de la edad de los pacientes²⁹³.

MONITORIZACIÓN:

La monitorización de la profundidad hipnótica de los pacientes se realizó mediante el monitor de Entropía (*GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI*)^{137, 145}.

5.7.2. FASE 2:

En esta fase se estudió que *“en la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, no existen diferencias en la incidencia de despertar intraoperatorio entre los pacientes que fueron monitorizados mediante Entropía y los que no fueron monitorizados con Entropía”* (“Hipótesis 2”). Se estudio también *“si existe relación entre la aparición de despertar intraoperatorio y variables intrínsecas al paciente”* y *“si existe relación entre la aparición de despertar intraoperatorio y variables extrínsecas al paciente”*.

Para ello, de nuestra muestra de 336 pacientes, excluimos del estudio:

- Los fallecidos durante la cirugía o en el postoperatorio inmediato – a los que no se pudo entrevistar en el postoperatorio, a las 24 h. y/ o a los 7 días de la cirugía (15 pacientes).
- Aquellos pacientes que fueron intervenidos de cirugía cardíaca sin CEC (6 pacientes).
- Aquellos pacientes que presentaron déficit cognitivo tras la cirugía y no se les pudo realizar la entrevista (1 paciente).

La muestra resultante fue de 314 pacientes, repartidos aleatoriamente en dos grupos:

- Pacientes a los que se monitorizó su profundidad hipnótica mediante Entropía: 263 pacientes.

- Pacientes a los que no se les monitorizó la profundidad hipnótica: 51 pacientes.

La aleatorización de estos grupos se realizó según el criterio del anestesiólogo que participaba en cada cirugía, ya que era el que determinaba la monitorización o no de la profundidad hipnótica de los pacientes.

A partir de estos datos obtenidos, se formaron dos grupos: el “grupo C” y el “grupo D”.

- “Grupo C”: lo constituyeron los pacientes que sí fueron monitorizados con Entropía. Lo formaron los 131 pacientes que fueron anestesiados usando la técnica que incluye el empleo de Sevofluorane y 132 pacientes que fueron anestesiados utilizando la técnica que no incluye el uso de Sevofluorane.
- “Grupo D”: lo constituyeron aquellos pacientes que no fueron monitorizados con Entropía y que por lo tanto fueron excluidos para la “Fase 1” de nuestro estudio. De estos pacientes, 25 fueron anestesiados utilizando la técnica que incluye el empleo de Sevofluorane y 26 fueron anestesiados utilizando la técnica que no incluye el uso de Sevofluorane.

5.8. MATERIALES.

5.8.1. MONITOR DE ENTROPÍA.

La monitorización de la profundidad hipnótica de los pacientes se realizó mediante el monitor de Entropía (*GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI*)^{137, 145}

COLOCACIÓN DEL SENSOR DE ENTROPÍA:

Es muy importante que el sensor de Entropía esté correctamente colocado en la frente del paciente, tal y como recoge la “figura 12”. Si el sensor está deficientemente colocado, el módulo de Entropía conectado al aparato de anestesia no podrá registrar los datos o estos serán erróneos.

Es conveniente limpiar la zona de la frente donde vamos a aplicar el sensor de Entropía con alcohol, para así asegurar su correcta adhesión durante toda la cirugía.

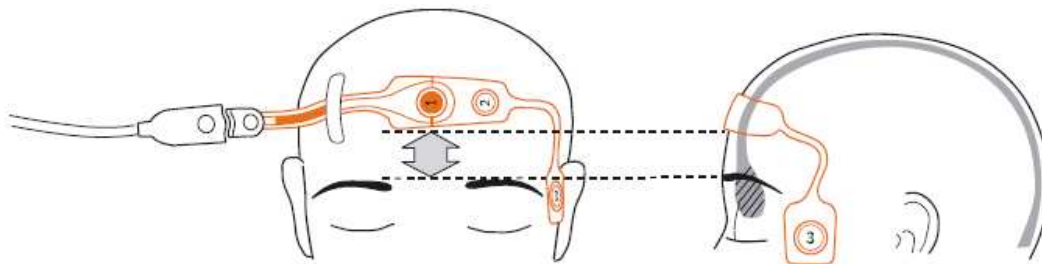


Fig. 12: Correcta colocación del sensor de Entropía.

Cuando el sensor está colocado, se realiza un chequeo automático del mismo, de modo que en el monitor del aparato de anestesia podemos confirmar su correcta colocación (fig.13):

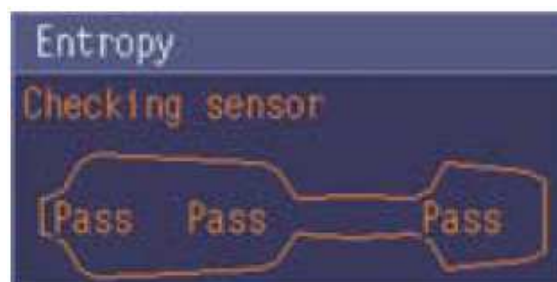


Fig.13: Imagen en el monitor de anestesia: correcta colocación del sensor de Entropía

El cable del sensor de Entropía conecta directamente con el Módulo de Entropía sin necesidad de convertidores de señal adicionales (fig.14):



Fig. 14. Módulo E – Entropy, GE Healthcare.

El registro de los datos de RE y SE del paciente monitorizado se realiza de un modo continuo y podemos verlos integrados en la pantalla del aparato de anestesia. De este modo, podemos monitorizar la profundidad hipnótica del paciente de un modo continuo (Fig. 15):

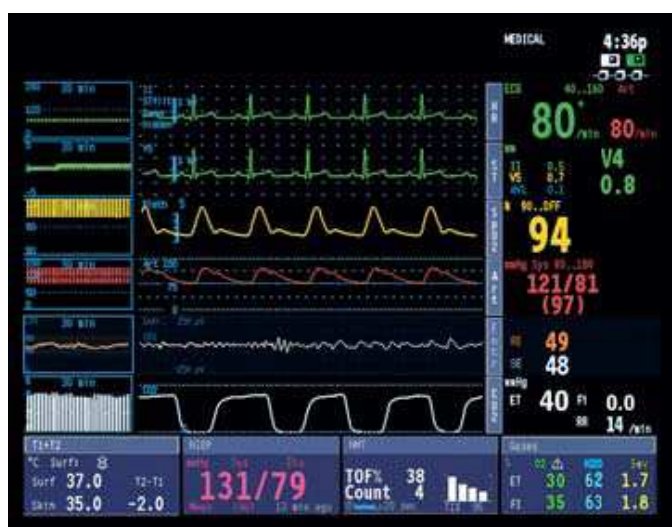


Fig. 15: Entropía mostrada en el campo de curva.

5.8.2. TABLA ACCESS DE RECOGIDA DE DATOS.

Todos los datos referentes a la muestra, fueron recogidos por el investigador principal en una “tabla de recogida de datos” tipo Access (ver “*Anexo 2*” en “*Anexos*”). Dichos datos fueron los siguientes:

1. Número de Historia clínica.
2. Fecha de nacimiento de los pacientes (día/ mes/ año).
3. Sexo (hombre / mujer).
4. Peso del paciente (en kilogramos).
5. Talla del paciente (en metros).
6. Superficie corporal del paciente (en m²).
7. Fecha de la intervención (día/ mes/ año).
8. Clasificación ASA de los pacientes (clasificación del riesgo anestésico): los pacientes se clasificarán en ASA I, II, III, IV, V o VI, en dependencia de su riesgo anestésico (ver “*Anexo 3*” en “*Anexos*”).
9. Motivo de la cirugía. Pudo elegirse hasta un máximo de cuatro, de entre las doce opciones siguientes: enfermedad coronaria, estenosis aórtica, estenosis mitral, insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral, alteración de la válvula tricúspide, alteración de la válvula pulmonar, dilatación de la raíz aórtica, endocarditis, disección aórtica, tumor auricular y miocardiopatía dilatada (MCD).
10. Tipo de intervención. Pudo elegirse hasta un máximo de cuatro, de entre las trece opciones siguientes: un bypass, doble bypass, triple

bypass, cuádruple bypass, bioprótesis aórtica, bioprótesis mitral, prótesis aórtica, prótesis mitral, anillo, reparación, Bentall, resección y trasplante cardíaco.

11. Hora de inicio de la intervención.
12. Hora de fin de la intervención.
13. Quirófano en que se realizó la cirugía (quirófano 23 / quirófano 24).
14. Carácter de la cirugía: urgente o programada (si era “urgente” se marcaba la casilla “urgencia”).
15. Tiempo de clampaje aórtico (en minutos).
16. Tiempo de circulación extracorpórea (en minutos).
17. Antecedentes patológicos de los pacientes: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitas tipo I (DM I), diabetes mellitus tipo II (DM II), dislipemia (DLP), enfermedades autoinmunes o reumatológicas, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad tiroidea, enfermedad digestiva, antecedentes de neoplasia de cualquier tipo, anemia, obesidad, hiperplasia benigna de próstata (HBP), fibrilación auricular (AC x FA), insuficiencia renal crónica y Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). También se señaló si el paciente tenía antecedentes de tabaquismo y de alergias a fármacos.
18. Tensión arterial sistólica y diastólica (en mm de Hg) el día previo a la cirugía.
19. Primera cifra de tensión arterial sistólica y diastólica (en mm de Hg) en quirófano.
20. Dosis de Midazolam en la inducción anestésica (en mg.).

21. Dosis Midazolam durante la intervención (en mg/kg/h).
22. Dosis de Cisatracurio durante la intervención (en mg/kg/h).
23. Uso o no de Sevofluorane, como hipnótico²⁹³.
24. Uso o no de Entropía.
25. Fallecimiento el paciente: se marcó la casilla “RIP” en los casos de exitus, ya que estos pacientes se desestimaron para nuestro estudio.
26. Uso o no de circulación extracorpórea: se marcó la casilla “sin CEC” (sin circulación extracorpórea”) aquellas cirugías que se realizaron con esta técnica, ya que estos pacientes se desestimaron para nuestro estudio.
27. Cifras de Entropía de respuesta (RE) y Entropía de estado (SE) con el paciente despierto (“awake RE” y “awake SE”), y una vez anestesiado antes de CEC (“PreCEC RE” y “PreCEC SE”), durante la CEC (“CEC RE” y “CEC SE” y tras la CEC (“PostCEC RE” y “PostCEC SE”). Se recogió el valor máximo (“max”) y mínimo (“min”) para cada uno de los datos citados.
28. Anestesiólogo que realiza la técnica anestésica: a cada anestesiólogo se le asignará una letra, y sólo el investigador principal conocerá a quién corresponde cada una.
29. Cuestionario que constó de cinco preguntas y que se realizó a las 24h. de la cirugía y a los 7 días de la misma.
30. Respuestas del paciente al cuestionario realizado a las 24 h. de la cirugía y a los 7 días de la misma.
31. Existencia de DIO durante la cirugía (si/no).

32. Existencia de sueños durante la cirugía (si/no): aquellos pacientes en los que la respuesta a la pregunta número 4 del cuestionario fue “si”.

5.8.3. ENTREVISTA: CUESTIONARIO.

El investigador principal realizó a todos los pacientes del estudio una **entrevista**, a las *24 horas* y a la *semana* de la intervención. La entrevista²⁹⁴ tiene como objetivo detectar la existencia de despertar intraoperatorio, y ha sido utilizada en estudios previos^{74, 80, 294, 295, 296}.

Tabla 2. Entrevista estructurada.

Pregunta 1	¿Qué es la última cosa que recuerda antes de dormirse?
Pregunta 2	¿Qué es lo primero que recuerda de cuando se despertó?
Pregunta 3	¿Recuerda algo desde que se durmió hasta que se despertó?
Pregunta 4	¿Soñó durante la intervención?
Pregunta 5	¿Qué fue lo peor de su intervención?

*Modificada de Brice DD et al.*²⁹⁴

En nuestra Tabla Access, las preguntas vienen registradas como “P1” (pregunta 1), “P2” (pregunta 2), “P3” (pregunta 3), “P4” (pregunta 4) y “P5” (pregunta 5).

Las respuestas a las preguntas fueron las siguientes:

1. Respuestas posibles a la P1 (*“¿Qué es la última cosa que recuerda antes de dormirse?”*):
 1. a. Habitación.
 1. b. Familia.
 1. c. Sala de acogida.
 1. d. Quirófano.
 1. e. Frío.
 1. d. Miedo.

2. Respuestas posibles a la P2 (*“¿Qué es lo primero que recuerda de cuando se despertó?”*):
 2. a. Desorientación.
 2. b. Familia.
 2. c. “Que le llamaban”
 2. d. Sensación de malestar.
 2. e. Personal sanitario.
 2. f. Sensación de bienestar.
 2. g. Sorpresa.
 2. h. Estar en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

3. Respuestas posibles a la P3 (*“¿Recuerda algo desde que se durmió hasta que se despertó?”*):
 3. a. Si.

3. b. No.

4. Respuestas posibles a la P4 (“¿*Soñó durante la intervención?*”):

4. a. Si.

4. b. No.

5. Respuestas posibles a la P5 (“¿*Qué fue lo peor de su intervención?*”):

5.a. “Sí que hubo recuerdos negativos de la intervención” (explicarlos).

5.b. “No hubo recuerdos negativos de la intervención”.

Cada paciente debía dar una sola respuesta a cada pregunta.

En las posibles respuestas a la P5 no dimos más opciones en la base de datos porque los 336 pacientes (toda la muestra) respondieron a esta pregunta con la respuesta “nada” o “no tengo recuerdos negativos de la intervención”. Por lo tanto agrupamos las posibles respuestas en las dos opciones mencionadas (“Sí que hubo recuerdos negativos”/ “No hubo recuerdos negativos”).

Las respuestas a la citada entrevista se recogieron y analizaron, conforme se expone en el apartado “Análisis estadístico de los datos”.

5.8.4. TABLAS DE CAM PARA EL SEVOFLUORANE.

La **CAM** (concentración alveolar de anestésico inhalatorio necesario para abolir la respuesta motora del 50% de pacientes ante un estímulo quirúrgico) varía en función de la edad del paciente y del gas anestésico empleado²⁹³.

En nuestro estudio, los pacientes fueron asignados al grupo “anestesia usando Sevofluorane” cuando los niveles de gas inhalado se correspondieron con los prefijados por distintos autores en dependencia de la edad de dichos pacientes, tal y como recoge la siguiente tabla (tabla 3):

Tabla 3: Valores para la CAM del Sevofluorane, en mezcla con oxígeno, en dependencia de la edad.

EDAD (años)	% Sevofluorane et.	CAM Sevofluorane
< 3	3,3 – 2,6 %	1,65 – 1,3
3 – 5	2,5 %	1,25
5 – 12	2,4 %	1,2
25	2,5 %	1,25
35	2,2 %	1,1
40	2,05 %	1,025
50	1,8 %	0,9
60	1,6 %	0,8
80	1,4 %	0,7

% Sevofluorane et: valor expresado en % de Sevofluorane exhalado.

Modificado de Eger Et²⁹³.

5.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

Se describieron los resultados mediante estadísticos de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (media, mediana, desviación típica, rango intercuartílico, mínimo y máximo) y porcentajes para las variables cualitativas. Para el análisis bivalente se emplearon los tests de la ji cuadrado para la asociación entre variables cualitativas y la t de Student o U de Mann-Whitney para las cuantitativas, según normalidad valorada por el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizará una regresión logística para despertar intraoperatorio con las variables que resulten significativas en el análisis univariante.

Para el cálculo de las incidencias acumuladas, riesgos relativos y los respectivos intervalos de confianza al 95% se utilizó el programa Epi6 del Center for Disease Control (CDC).

Se valoró la concordancia entre las respuestas a las 24 horas y a los 7 días mediante el índice Kappa.

En la aplicación de las pruebas se ha utilizado la hipótesis bilateral y la significación estadística de la diferencia se consideró a partir de valores p inferiores a 0,05. Los intervalos de confianza incluidos fueron del 95% (IC95%).

Los datos introducidos en la base comentada en el apartado anterior se exportaron a una base de datos del programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 15 para su posterior análisis y explotación estadística.

5.10. CRONOGRAMA.

Con el siguiente cronograma (Fig.16), resumimos de una manera sucinta las distintas fases de este estudio:

	2010	2011	2012	2013
Meses del año	1-3-5-7-9-11-12	1-3-5-7-9-11-12	1-3-5-7-9-11-12	1-3-5-7-9-11-12
Lectura y revisión artículos y bibliografía				
Estudio piloto				
Recogida muestra tesis				
Introducción datos en la base de datos Access				
Análisis estadístico				
Redacción de la Tesis				

Fig.16: Cronograma de nuestro estudio.

- De enero de 2010 a junio de 2013: lectura y revisión de artículos y bibliografía relacionados con el tema de nuestra tesis.
- Del 1 de abril de 2010 al 10 abril de 2010: cálculo del tamaño muestral del estudio piloto.
- Del 19 de abril de 2010 al 9 de junio de 2010: realización de estudio piloto.
- Del 10 junio de 2010 al 20 de junio de 2010: cálculo del tamaño muestral (N).

- Del 19 de abril de 2010 al 2 de febrero de 2011: recogida de la muestra de nuestro estudio.
- De abril del 2010 a marzo del 2011: introducción de los datos recogidos en una base de datos Access creada específicamente para nuestro estudio (ver “*Tabla I*” en “*Anexo*”).
- De enero de 2013 a abril de 2013: análisis estadístico de los datos recogidos.
- De enero de 2011 a junio de 2013: redacción de la tesis.

5.11. NORMAS ÉTICAS.

- En todos los casos, se obtuvo el **consentimiento informado** para la intervención y para la anestesia general (ver “*Anexo 4*” en “*Anexos*”), y se les explicó el procedimiento al que se les iba a someter.
- **Confidencialidad y anonimidad:** Se establecieron las condiciones necesarias para garantizar el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal²⁹⁷, siguiendo las recomendaciones de la OMS²⁹⁸ y de la Ley de Cohesión y Calidad del SNS. De esta manera, se garantizó la absoluta anonimidad de los pacientes y que los datos no serían utilizados con otro fin que no fuera el de cumplir los objetivos descritos anteriormente que serían los de registrar y detectar acontecimientos adversos en la práctica médica para establecer su magnitud e impacto y, posteriormente, intentar poner los medios posibles correctores y mejorar en todo lo que se pueda la asistencia sanitaria garantizando una calidad óptima. La presentación de datos siempre fue agregada, de tal modo que en ningún caso, a partir de la difusión de datos se pudiese llegar a identificar a ningún paciente, manteniéndose en todo momento la anonimidad de los mismos.

Durante todo el estudio, tanto en los formularios como en la base de datos empleada para su registro y posterior análisis, no se incluyeron datos que permitan la identificación personal del paciente, manteniendo exclusivamente el número de historia clínica como dato que, en caso necesario, permitiera una

nueva revisión de la historia. Se mantuvo una confidencialidad absoluta sobre la información a la que se tuvo acceso en el transcurso del estudio.

- Para la realización de esta tesis se contó con la autorización del Comité de Investigación del Hospital Universitario Miguel Servet.

6. RESULTADOS

6.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Durante el periodo de estudio del 19 de abril de 2010 al 2 de febrero de 2011 han sido operados 336 pacientes en la unidad de cirugía cardíaca, siendo controlados y analizados los 336 (100%). De estos 336, fueron excluidos por no cumplir criterios de inclusión 22 personas (15 fallecidos, 6 operados sin CEC y 1 persona con deterioro cognitivo post CEC).

A continuación se presenta la figura 17, resumen de los principales datos del estudio.

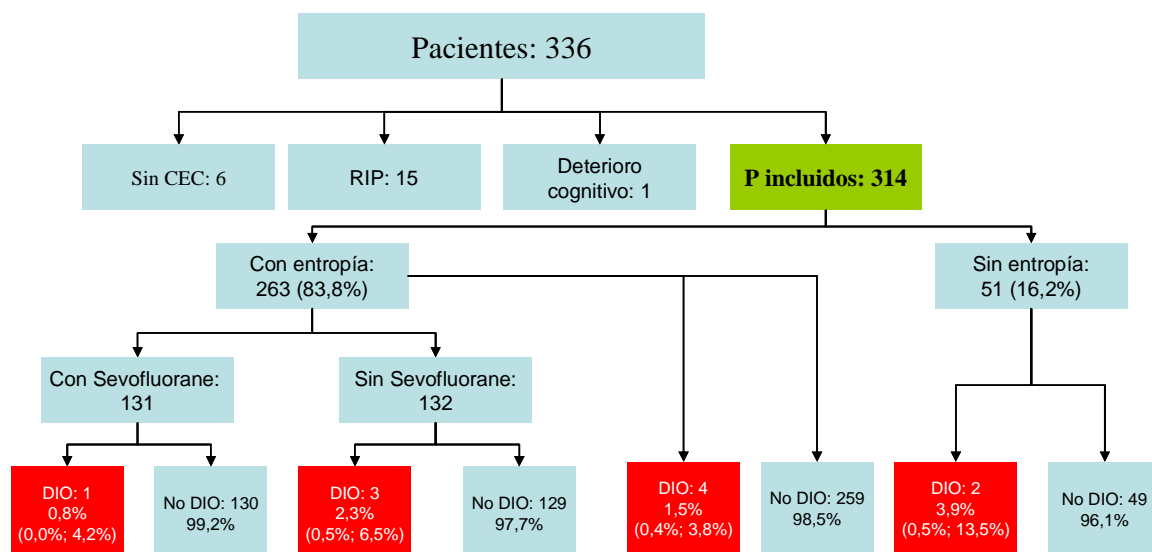


Figura 17: Resumen pacientes analizados y resultados de DIO obtenidos.

6.2. POBLACIÓN ANALIZADA: 314 pacientes.

6.2.1 Datos demográficos.

De los 314 pacientes que cumplían criterios de inclusión (con CEC y no fallecidos ni deteriorados cognitivamente), 201 (64,0%) eran hombres por 113 (36,0%) mujeres. La distribución según el grado de ASA fue la siguiente: 162 (51,6%) pacientes eran ASA III, 149 (47,5%) ASA IV y 3 (1,0%) ASA V. En la tabla 4 se presentan los estadísticos de edad, peso, talla, IMC y superficie corporal.

Tabla 4: Estadísticos de tendencia central y dispersión de variables demográficas.

	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI
Edad	67,97	69,68	10,89	33,67	85,58	15,56
Peso	73,71	73,60	12,03	48,00	123,00	16,25
Talla	1,62	1,64	0,09	1,42	1,87	0,13
IMC	27,91	27,68	3,95	18,50	45,73	5,51
Superficie	1,78	1,78	0,19	1,04	2,24	0,23

6.2.2 Datos quirúrgicos.

Se presentaron un total de 433 motivos en el periodo estudiado, realizándose un total de 403 procedimientos quirúrgicos, presentando la distribución de los mismos en las tablas 5 y 6:

Tabla 5: Distribución de diagnósticos.

	n	% de motivos (433)	% de casos (314)
CIA	3	0,7%	1,0%
Dilatación raíz aórtica	20	4,6%	6,4%
Diseccción aórtica	4	0,9%	1,3%
Endocarditis	4	0,9%	1,3%
Enf coronaria	132	30,5%	42,0%
Estenosis aórtica	102	23,6%	32,5%
Estenosis mitral	25	5,8%	8,0%
Insuficiencia aórtica	53	12,2%	16,9%
Insuficiencia mitral	66	15,2%	21,0%
Miocardiopatía dilatada	5	1,2%	1,6%
Tumor aurícula	5	1,2%	1,6%
Válvula tricúspide	14	3,2%	4,5%
TOTAL	433	100,0%	

Tabla 6: Distribución de procedimientos quirúrgicos.

	n	% de procedimientos (403)	% de casos (314)
1 puente	21	5,2%	6,7%
2 puentes	36	8,9%	11,5%
3 puentes	56	13,9%	17,8%
4 puentes	20	5,0%	6,4%
5 puentes	1	0,2%	0,3%
Anillo	23	5,7%	7,3%
Bentall	24	6,0%	7,6%
Bioprótesis aórtica	67	16,6%	21,3%
Bioprótesis mitral	5	1,2%	1,6%
Cierre	1	0,2%	0,3%
Prótesis aórtica	72	17,9%	22,9%
Prótesis aórtica	61	15,1%	19,4%
Resección	5	1,2%	1,6%
Trasplante cardiaco	5	1,2%	1,6%
Prótesis tricuspídea	1	0,2%	0,3%
Reparación	5	1,2%	1,6%
TOTAL	403	100,0%	

La distribución temporal (años, meses y días de la semana) de los 403 procedimientos en estos 314 pacientes fue la siguiente (tabla 7):

Tabla 7: Distribución temporal: años, meses y días de la semana.

Mes	n	%	Año	n	%
Abril	15	4,8%	2010	277	88,2%
Mayo	33	10,5%	2011	37	11,8%
Junio	42	13,4%			
Julio	31	9,9%	Día semana	n	%
Agosto	19	6,1%	Lunes	69	22,0%
Septiembre	38	12,1%	Martes	63	20,1%
Octubre	33	10,5%	Miércoles	69	22,0%
Noviembre	37	11,8%	Jueves	57	18,2%
Diciembre	29	9,2%	Viernes	51	16,2%
Enero*	33	10,5%	Sábado	3	1,0%
Febrero*	4	1,3%	Domingo	2	0,6%
TOTAL	314	100,0%	TOTAL	314	100,0%

* NOTA: Meses del año 2011.

Con respecto al momento del día en que se realizaron las intervenciones, 242 (77,1%) cirugías se hicieron en horario de mañana de 8 a 14:59 horas y 72 (22,9%) en horario de tarde-noche de 15 a 7:59 horas, siendo sólo 4 intervenciones realizadas exclusivamente por la noche (a partir de las 23 horas), tal y como recoge la figura 18:

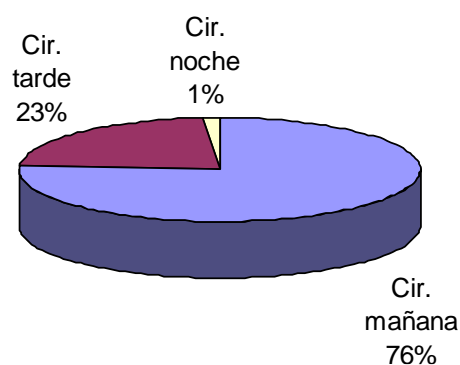


Figura 18: Distribución horaria de las cirugías.

En 297 (94,6%) pacientes la intervención se realizó de forma programada mientras que en los 17 (5,4%) restantes la cirugía se realizó de forma urgente, mostrando la distribución en los 403 procedimientos en la tabla 8:

Tabla 8: Distribución procedimientos quirúrgicos según urgentes o programados.

	Programado			Urgente			
	n	%prog*	%col**	n	%urg*	%col**	
1 puente	20	5,3%	95,2%	1	4,2%	4,8%	21
2 puentes	34	9,0%	94,4%	2	8,3%	5,6%	36
3 puentes	56	14,8%	100,0%	0	0,0%	0,0%	56
4 puentes	20	5,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	20
5 puentes	1	0,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1
Anillo	22	5,8%	95,7%	1	4,2%	4,3%	23
Bentall	20	5,3%	83,3%	4	16,7%	16,7%	24
Bioprótesis aórtica	66	17,4%	98,5%	1	4,2%	1,5%	67
Bioprótesis mitral	5	1,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	5
Cierre	1	0,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1
Prótesis aórtica	67	17,7%	93,1%	5	20,8%	6,9%	72
Prótesis aórtica	59	15,6%	96,7%	2	8,3%	3,3%	61
Resección	4	1,1%	80,0%	1	4,2%	20,0%	5
Trasplante cardiaco	0	0,0%	0,0%	5	20,8%	100,0%	5
Prótesis tricuspídea	1	0,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1
Reparación	3	0,8%	60,0%	2	8,3%	40,0%	5
Total	379	100,0%	94,0%	24	100,0%	6,0%	403

* % de los diversos procedimientos con respecto a la urgencia o no.

** % de los diversos procedimientos con respecto al total de procedimientos (en programados y en urgentes).

Los estadísticos de la duración de la cirugía, tiempo de clampaje aórtico y tiempo de circulación extracorpórea (CEC) se muestran en la tabla 9:

Tabla 9: Estadísticos de tendencia central y dispersión de duración cirugía, clampaje aórtico y tiempo CEC.

	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI
Duración cirugía	385,85	375,00	79,05	255,00	690,00	96,25
Clampaje aórtico	109,98	100,00	41,68	35,00	251,00	52,00
CEC	144,82	135,00	47,85	55,00	285,00	65,00

6.2.3. Comorbilidades (factores intrínsecos)

Hubo una media de 3,1 comorbilidades (DT: 1,7; mediana 3; RI: 2) por paciente, de manera que hubo 21 (6,7%) que no presentó ninguna comorbilidad, 35 (11,1%) tuvo sólo una comorbilidad, 59 (18,8%) dos comorbilidades, 74 (23,6%) tres comorbilidades, 63 (20,1%) cuatro, 39 (12,4%) cinco, 14 (4,5%) seis, 7 (2,2%) siete y 2 (0,6%) de pacientes tuvieron hasta ocho comorbilidades.

A continuación, se muestra la distribución de las diferentes comorbilidades en la tabla 10 y figura 19:

Tabla 10: Distribución de las comorbilidades

	n	Pacientes: 314*	Casos: 293**	Respuestas: 971***
Hipertensión	197	62,7%	67,2%	20,3%
DM tipo I	0	0,0%	0,0%	0,0%
DM tipo II	81	25,8%	27,6%	8,3%
Enf digestiva	46	14,6%	15,7%	4,7%
Enf reumatológica	27	8,6%	9,2%	2,8%
Neoplasia	24	7,6%	8,2%	2,5%
Dislipemia	143	45,5%	48,8%	14,7%
Enf tirodes	20	6,4%	6,8%	2,1%
Anemia	14	4,5%	4,8%	1,4%
Cardiopatía isquémica	131	41,7%	44,7%	13,5%
ACxFA	73	23,2%	24,9%	7,5%
Obesidad	76	24,2%	25,9%	7,8%
Alergias	14	4,5%	4,8%	1,4%
EPOC	35	11,1%	11,9%	3,6%
HBP	24	7,6%	8,2%	2,5%
Fumador	38	12,1%	13,0%	3,9%
IRC	11	3,5%	3,8%	1,1%
SAOS	17	5,4%	5,8%	1,8%
TOTAL	971			100,0%

*NOTA: Porcentaje respecto a las 314 personas analizadas.

**NOTA: Porcentaje respecto a las 293 persona que tuvieron al menos alguna comorbilidad.

***NOTA: Porcentaje respecto a las 971 comorbilidades encontradas.

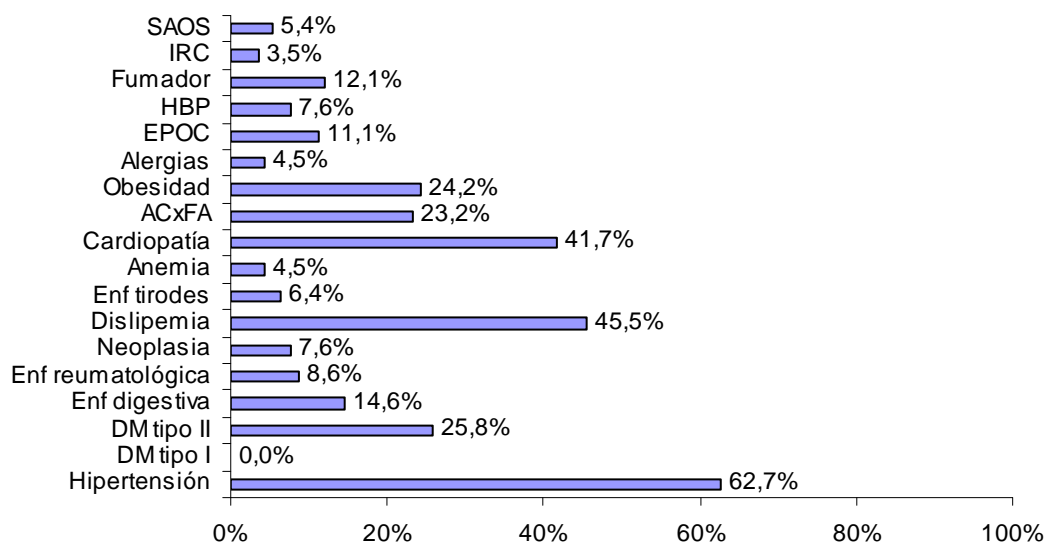


Figura 19: Porcentaje de las diferentes comorbilidades con respecto al total de pacientes (314).

6.2.4. Monitorización

Los estadísticos de las tensiones medidas antes de la cirugía y el mismo día de la misma se presentan la tabla 11:

Tabla 11: Estadísticos de tendencia central y dispersión de la variable tensión arterial.

	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI
TAS día previo	123,70	120,00	16,01	90,00	172,00	25,00
TAD día previo	65,32	64,00	10,24	40,00	123,00	10,00
TAM día previo	143,16	140,00	19,67	103,30	202,00	31,75
TAS día cirugía	138,51	135,00	20,00	90,00	200,00	25,00
TAD día cirugía	69,84	70,00	11,53	30,00	105,00	15,00
TAM día cirugía	161,39	158,33	24,06	105,00	233,30	30,25

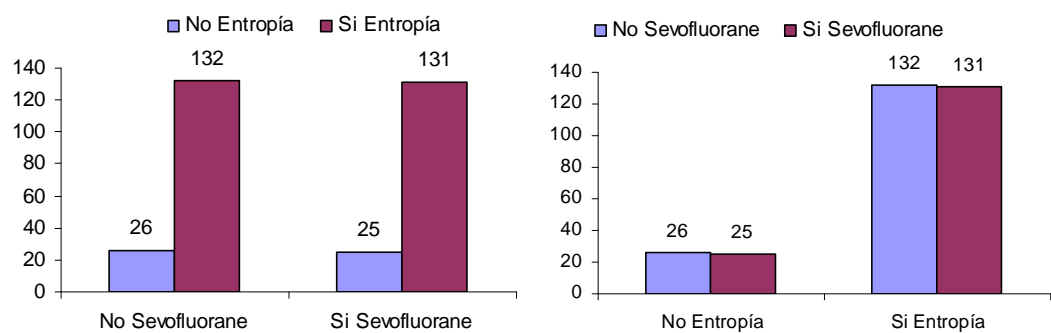
De los 314 pacientes, 156 (49,7%) se anestesiaron utilizando Sevoflurane y en 158 (50,3%) no se utilizó Sevoflurane para la hipnosis. Por otro lado, en 263 (83,8%) se monitorizó la entropía y en 51 (16,2%) no se empleó. No se observaron diferencias

estadísticamente significativas. La distribución de estos datos se muestra en la tabla 12 y figuras 20 y 21:

Tabla 12: Distribución de monitorización con Entropía y mantenimiento con Sevofluorane.

Entropía	No sevofluorane			Si sevofluorane			Total		Valor p
	n	%col	%fil	n	%col	%fil	n	%col	
No	26	16,5%	51,0%	25	16,0%	49,0%	51	16,2%	p=0,918
Si	132	83,5%	50,2%	131	84,0%	49,8%	263	83,8%	
Total	158		50,3%	156		49,7%	314		

Figuras 20 y 21: Distribución de monitorización con Entropía y mantenimiento con Sevofluorane.



6.2.5. Entrevista postoperatoria.

Se realizaron cinco preguntas a las 24 horas de la cirugía, las cuales se volvieron a repetir a la semana de la misma, mostrando los resultados en las tablas 13 – 17:

Tabla 13: ¿Qué es la última cosa que recuerda antes de dormirse?

	A las 24 horas de la cirugía		A la semana de la cirugía	
	n	%	n	%
Acogida	167	53,2%	169	53,8%
Familia	1	0,3%	1	0,3%
Frio	1	0,3%		0,0%
Habitación	29	9,2%	28	8,9%
Quirófano	116	36,9%	116	36,9%
Total	314	100,0%	314	100,0%

Tabla 14: ¿Qué es lo primero que recuerda de cuando se despertó?

	A las 24 horas de la cirugía		A la semana de la cirugía	
	n	%	n	%
Alegría	59	18,8%	52	16,6%
Desorientación	45	14,3%	26	8,3%
Familia	22	7,0%	18	5,7%
Llamada	16	5,1%	15	4,8%
Malestar	30	9,6%	23	7,3%
Personal sanitario	19	6,1%	13	4,1%
Sensación bienestar	29	9,2%	31	9,9%
Sorpresa	28	8,9%	19	6,1%
UCI	66	21,0%	117	37,3%
Total	314	100,0%	314	100,0%

Tabla 15: ¿Recuerda algo desde que se durmió hasta que se despertó?

	A las 24 horas de la cirugía		A la semana de la cirugía	
	n	%	n	%
No	308	98,1%	308	98,1%
Si	6	1,9%	6	1,9%
Total	314	100,0%	314	100,0%

Tabla 16: ¿Soñó durante la intervención?

	A las 24 horas de la cirugía		A la semana de la cirugía	
	n	%	n	%
No	308	98,1%	308	98,1%
Si	6	1,9%	6	1,9%
Total	314	100,0%	314	100,0%

Tabla 17: ¿Qué fue lo peor de su intervención?

	A las 24 horas de la cirugía		A la semana de la cirugía	
	n	%	n	%
No recuerdos negativos	313	99,7%	313	99,7%
Si recuerdos negativos	1	0,3%	1	0,3%
Total	314	100,0%	314	100,0%

La concordancia fue muy alta en las respuestas en los diferentes momentos, presentando los índices kappa en la tabla 18:

Tabla 18: Concordancia entre respuestas.

Pregunta	Índice Kappa	IC 95%
¿Qué es la última cosa que recuerda antes de dormirse?	--*	
¿Qué es lo primero que recuerda de cuando se despertó?	0,760	0,707; 0,813
¿Recuerda algo desde que se durmió hasta que se despertó?	1,000	1,000; 1,000
¿Soñó durante la intervención?	1,000	1,000; 1,000
¿Qué fue lo peor de su intervención?	1,000	1,000; 1,000

* NOTA: No se obtiene Kappa porque no hay nadie que responda frío a la semana.

Hubo 6 (1,9%) personas que manifestaron haberse despertado en la operación y 6 personas (1,9%) que refirieron haber soñado.

6.3. POBLACIÓN ANALIZADA DIFERENCIANDO POR DESPERTAR INTRAOPERATORIO.

En los 314 pacientes analizados, hubo sólo 6 pacientes que presentaron DIO, siendo la incidencia acumulada (IA) de DIO de 1,9% (IC95%: 0,7%-4,1%).

6.3.1. Datos demográficos.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en sexo, grado de ASA, edad, peso, talla, IMC y superficie corporal en el despertar intraoperatorio (DIO) en los 314 pacientes que cumplían criterios de inclusión (con CEC y no fallecidos o con deterioro cognitivo), tal y como recogen las tablas 19 y 20:

Tabla 19: Distribución de DIO en función de ASA y sexo en todos pacientes.

		No DIO			Si DIO			Total	RR (IC95%)* Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Sexo	Hombre	197	64,0	98,0	4	66,7	2,0 (0,5; 5,0)	201	1,12 (0,21; 6,04) p=0,891
	Mujer	111	36,0	98,2	2	33,3	1,8 (0,2; 6,2)	113	
ASA	III	160	51,9	98,8	2	33,3	1,2 (0,1; 4,4)	162	--
	IV	145	47,1	97,3	4	66,7	2,7 (0,7; 6,7)	149	2,17 (0,40; 11,70) p=0,354***
	V	3	1,0	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 7,1)	3	-- p=0,847***

%col: Porcentaje de columna. % de cada uno de los valores de sexo y ASA para total de no DIO y DIO.

%fil: % de fila. Representa el riesgo de no DIO y DIO en el total cada uno de los valores de sexo y ASA.

* NOTA: Riesgo relativo e IC al 95%. Los RR se muestran (en todas tablas) siempre en sentido de riesgo.

** El valor p al comparar mediante el test de Chi cuadrado de ASA con DIO es de 0,628.

*** Comparación de los valores de ASA IV y ASA V respecto a ASA III.

Tabla 20: Estadísticos de tendencia central y dispersión de variables demográficas en función del DIO.

	DIO	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Edad	No	67,95	69,68	10,96	33,67	85,58	16,05	p=0,931
	Si	68,90	70,29	7,08	56,83	76,40	10,29	
Peso	No	73,78	74,00	12,02	48,00	123,00	16,75	p=0,329
	Si	70,00	66,00	12,81	59,00	93,00	20,50	
Talla	No	1,63	1,64	0,09	1,42	1,87	0,13	p=0,509
	Si	1,60	1,60	0,08	1,50	1,70	0,15	
IMC	No	27,92	27,69	3,97	18,50	45,73	5,48	p=0,507
	Si	27,15	26,48	3,27	24,17	33,35	4,28	
Superficie corporal	No	1,78	1,78	0,19	1,04	2,24	0,24	p=0,407
	Si	1,73	1,69	0,18	1,55	2,00	0,34	

6.3.2. Datos quirúrgicos.

Hubo 433 (423 sin DIO y 10 con DIO) diagnósticos y 403 procedimientos (393 sin DIO y 10 con DIO) en los 314 pacientes incluidos mostrando la distribución en las figuras 22 y 23 y tablas 21 y 22.

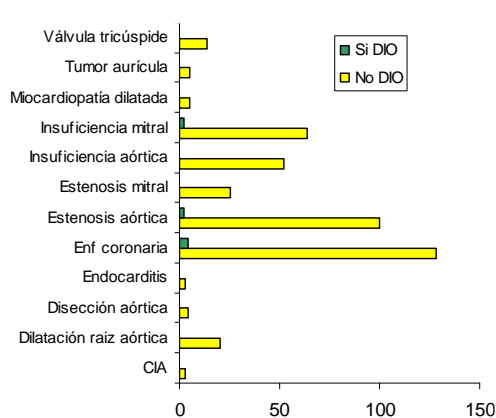


Figura 22: Distribución diagnósticos por DIO

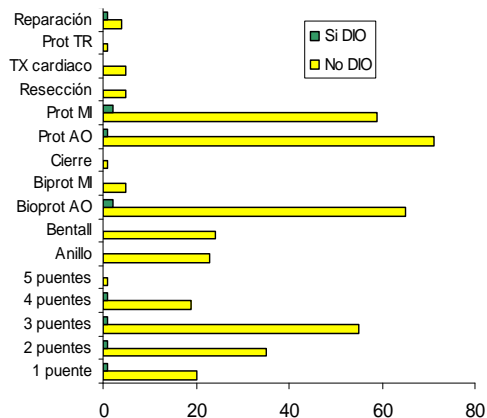


Figura 23: Distribución procedimientos por DIO

Tabla 21: Distribución de diagnósticos según DIO.

	No DIO			Si DIO			Total
	n	%col	%fil	n	%col	%fil	
CIA	3	0,7%	100,0%	0	0,0%	0,0%	3
Dilatación raíz aórtica	20	4,7%	100,0%	0	0,0%	0,0%	20
Diseccción aórtica	4	0,9%	100,0%	0	0,0%	0,0%	4
Endocarditis	3	0,7%	75,0%	1	10,0%	25,0%	4
Enf coronaria	128	30,3%	97,0%	4	40,0%	3,0%	132
Estenosis aórtica	100	23,6%	98,0%	2	20,0%	2,0%	102
Estenosis mitral	25	5,9%	100,0%	0	0,0%	0,0%	25
Insuficiencia aórtica	52	12,3%	98,1%	1	10,0%	1,9%	53
Insuficiencia mitral	64	15,1%	97,0%	2	20,0%	3,0%	66
Miocardiopatía dilatada	5	1,2%	100,0%	0	0,0%	0,0%	5
Tumor aurícula	5	1,2%	100,0%	0	0,0%	0,0%	5
Válvula tricúspide	14	3,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	14
Total	423		97,7%	10		2,3%	433

Tabla 22: Distribución procedimientos quirúrgicos según DIO.

	No DIO			Si DIO			
	n	%col*	%fil	n	%urg*	%col**	
1 puente	20	5,1%	95,2%	1	10,0%	4,8%	21
2 puentes	35	8,9%	97,2%	1	10,0%	2,8%	36
3 puentes	55	14,0%	98,2%	1	10,0%	1,8%	56
4 puentes	19	4,8%	95,0%	1	10,0%	5,0%	20
5 puentes	1	0,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1
Anillo	23	5,9%	100,0%	0	0,0%	0,0%	23
Bentall	24	6,1%	100,0%	0	0,0%	0,0%	24
Bioprótesis aórtica	65	16,5%	97,0%	2	20,0%	3,0%	67
Bioprótesis mitral	5	1,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	5
Cierre	1	0,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1
Prótesis aórtica	71	18,1%	98,6%	1	10,0%	1,4%	72
Prótesis mitral	59	15,0%	96,7%	2	20,0%	3,3%	61
Resección	5	1,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	5
Trasplante cardíaco	5	1,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	5
Prótesis tricuspídea	1	0,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1
Reparación	4	1,0%	80,0%	1	10,0%	20,0%	5
Total	393	100,0%	97,5%	10	100,0%	2,5%	403

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución temporal (años, meses y día de la semana) en el despertar intraoperatorio, aunque si se observó en el carácter urgente o programado de la intervención y el despertar intraoperatorio. Se presentan los resultados en las tablas 23 y 24:

Tabla 23: Distribución de DIO en función de año, mes y día de semana de la cirugía.

		No DIO			Si DIO			Total	Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Años	2010	271	88,0	97,8	6	100,0	2,2 (0,8; 4,7)	277	-- p=0,366
	2011	37	12,0	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 9,5)	37	
Mes de cirugía	Abril	14	4,5	93,3	1	16,7	6,7 (0,2; 31,9)	15	p=0,086
	Mayo	30	9,7	90,9	3	50,0	9,1 (1,9; 24,3)	33	
	Junio	42	13,6	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 8,4)	42	
	Julio	30	9,7	96,8	1	16,7	3,2 (0,1; 16,7)	31	
	Agosto	18	5,8	94,7	1	16,7	5,3 (0,1; 26,0)	19	
	Septiembre	38	12,3	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 9,3)	38	
	Octubre	33	10,7	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 10,6)	33	
	Noviembre	37	12,0	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 9,5)	37	
	Diciembre	29	9,4	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 11,9)	29	
	Enero*	33	10,7	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 10,6)	33	
	Febrero*	4	1,3	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 60,2)	4	
Día semana de cirugía	Domingo	2	0,6	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 84,2)	2	p=0,572
	Lunes	66	21,4	95,7	3	50,0	4,3 (0,9; 12,2)	69	
	Martes	62	20,1	98,4	1	16,7	1,6 (0,1; 8,5)	63	
	Miércoles	67	21,8	97,1	2	33,3	2,9 (0,4; 10,1)	69	
	Jueves	57	18,5	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 6,3)	57	
	Viernes	51	16,6	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 7,0)	51	
	Sábado	3	1,0	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 70,8)	3	

*NOTA: Meses del año pertenecientes a 2011.

Tabla 24: Distribución de DIO en función de la hora de la cirugía y del carácter urgente o programado.

		No DIO			Si DIO			Total	RR (IC95%)* Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Hora del día	Mañana	238	77,3	98,3	4	66,7	1,7 (0,5; 4,2)	242	1,68 (0,31;8,99) p=0,541
	Tarde-Noche	70	22,7	97,2	2	33,3	2,8 (0,4; 9,7)	72	
Urgencia o no.	Urgente	15	4,9	88,2	2	33,3	11,8 (1,5; 36,4)	17	8,73 (1,72;44,38) p=0,002
	Progra.	293	95,1	98,7	4	66,7	1,3 (0,3; 3,4)	297	

* NOTA: Riesgo relativo e intervalo confianza al 95%.

Tampoco se observaron diferencias en la duración de la cirugía, ni en el tiempo de clampaje ni el tiempo de bomba y el DIO (ver tabla 25 y figura 24):

Tabla 25: Estadísticos de tendencia central y dispersión de variables tiempos quirúrgicos en función del DIO.

	DIO	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Duración cirugía	No	384,73	375,00	78,48	255,00	690,00	95,00	p=0,072
	Si	443,33	450,00	94,64	280,00	570,00	110,00	
Clampaje aorta	No	109,44	100,00	41,51	35,00	251,00	52,00	p=0,091
	Si	137,67	130,00	45,04	75,00	205,00	73,00	
CEC	No	144,25	134,50	47,59	55,00	285,00	63,75	p=0,133
	Si	174,33	162,50	56,42	100,00	270,00	73,25	

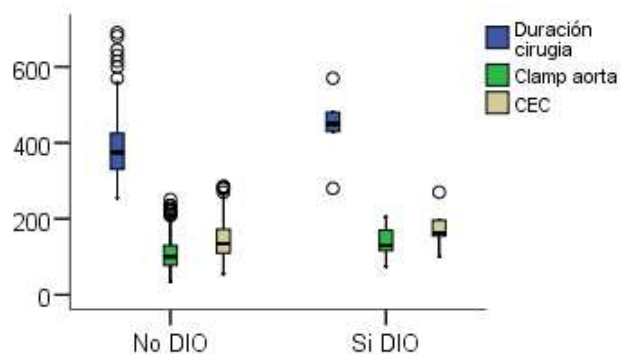


Figura 24: Tiempos de cirugía, clampaje aorta y duración de CEC en función de DIO.

6.3.3. Comorbilidades.

Los pacientes con DIO no tuvieron significativamente mayor número de comorbilidades (tabla 26 y figuras 25 y 26) con respecto a los pacientes que no presentaron DIO.

Tabla 26: Estadísticos de tendencia central y dispersión del n° de comorbilidades en función del DIO.

	DIO	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Número total comorbilidades	No	3,06	3,00	1,67	0,00	8,00	2,00	p=0,109
	Si	4,50	4,00	2,17	2,00	8,00	3,75	

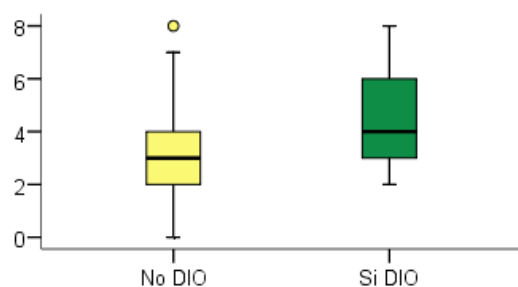


Figura 25: N° de factores intrínsecos y DIO.

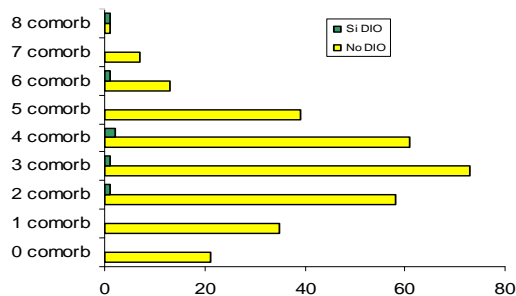


Figura 26: Distribución de n° de factores intrínsecos y

DIO.

Además, exceptuando la diabetes tipo II y de la anemia, el resto de los factores intrínsecos fueron homogéneos en ambos grupos (tabla 27):

Tabla 27: Distribución de DIO en función de todos los factores intrínsecos.

		No DIO			Si DIO			Total	RR (IC95%)* Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Hipertensión	No	115	37,3	98,3	2	33,3	2,0 (0,6; 5,1)	117	1,12 (0,22; 6,4) p=0,841
	Si	193	62,7	98,0	4	66,7	1,7 (0,2; 6,0)	197	
DM tipo I	No	308	100,0	98,1	6	100,0	1,9 (0,7; 4,1)	314	--
	Si	0	0,0		0	0,0	--	0	
DM tipo II	No	231	75,0	99,1	2	33,3	0,9 (0,1; 3,1)	233	5,75 (1,07; 30,8) p=0,021
	Si	77	25,0	95,1	4	66,7	4,9 (1,4; 12,2)	81	
Enf digestiva	No	263	85,4	98,1	5	83,3	1,9 (0,6; 4,3)	268	1,17 (0,14; 9,75) p=0,888
	Si	45	14,6	97,8	1	16,7	2,2 (0,1; 11,5)	46	
Enf reumatológica	No	281	91,2	97,9	6	100,0	2,1 (0,8; 4,5)	287	-- p=0,449
	Si	27	8,8	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 12,8)	27	
Neoplasia	No	284	92,2	97,9	6	100,0	2,1 (0,8; 4,4)	290	-- p=0,477
	Si	24	7,8	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 14,2)	24	
Dislipemia	No	170	55,2	99,4	1	16,7	0,6 (0,0; 3,2)	171	5,98 (0,71; 50,6) p=0,061
	Si	138	44,8	96,5	5	83,3	3,5 (1,1; 8,0)	143	
Enf tirodes	No	288	93,5	98,0	6	100,0	2,0 (0,8; 4,4)	294	-- p=0,520
	Si	20	6,5	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 16,8)	20	
Anemia	No	296	96,1	98,7	4	66,7	1,3 (0,4; 3,4)	300	10,7 (2,14; 53,6) P<0,001
	Si	12	3,9	85,7	2	33,3	14,3 (1,8; 42,8)	14	
Cardiopatía isquémica	No	181	58,8	98,9	2	33,3	1,1 (0,1; 3,9)	183	2,79 (0,52; 15,0) p=0,211
	Si	127	41,2	96,9	4	66,7	3,1 (0,8; 7,6)	131	
ACxFA	No	236	76,6	97,9	5	83,3	2,1 (0,7; 4,8)	241	1,51 (0,18; 12,8) p=0,700
	Si	72	23,4	98,6	1	16,7	1,4 (0,1; 7,4)	73	
Obesidad	No	233	75,6	97,9	5	83,3	2,1 (0,7; 4,8)	238	1,60 (0,19; 13,5) p=0,664
	Si	75	24,4	98,7	1	16,7	1,3 (0,1; 7,1)	76	
Alergias	No	295	95,8	98,3	5	83,3	1,7 (0,5; 3,8)	300	4,29 (0,54; 34,3) p=0,144
	Si	13	4,2	92,9	1	16,7	7,1 (0,2; 33,9)	14	
EPOC	No	275	89,3	98,6	4	66,7	1,4 (0,4; 3,6)	279	3,99 (0,76; 21,0) p=0,082
	Si	33	10,7	94,3	2	33,3	5,7 (0,7; 19,2)	35	
HBP	No	285	92,5	98,3	5	83,3	1,7 (0,6; 4,0)	290	2,42 (0,29; 19,9) p=0,402
	Si	23	7,5	95,8	1	16,7	4,2 (0,1; 21,1)	24	
Fumador	No	271	88,0	98,2	5	83,3	1,8 (0,1; 4,2)	276	1,45 (0,17; 12,1) p=0,730
	Si	37	12,0	97,4	1	16,7	2,6 (0,1; 13,8)	38	
IRC	No	297	96,4	98,0	6	100,0	2,0 (0,7; 4,3)	303	-- p=0,638
	Si	11	3,6	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 28,5)	11	
SAOS	No	291	94,5	98,0	6	100,0	2,0 (0,7; 4,3)	297	-- p=0,555
	Si	17	5,5	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 19,5)	17	

%col: % de columna. % de cada uno de los valores de los factores respecto al total de no DIO y DIO.

%fil: % de fila. Representa el riesgo de no DIO y DIO en el total cada uno de los valores de los factores.

* NOTA: Riesgo relativo e intervalo confianza al 95%.

6.3.4. Monitorización.

Las cifras tensionales fueron mayores en el grupo que presentó DIO, siendo en algunos casos estadísticamente significativas estas diferencias (tabla 28):

Tabla 28: Estadísticos de tendencia central y dispersión de las tensiones arteriales en función del DIO.

	DIO	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
TAS día previo	No	123,41	120,00	15,83	90,00	170,00	25,00	p=0,059
	Si	138,67	135,00	20,07	120,00	172,00	35,50	
TAD día previo	No	65,05	62,50	9,75	40,00	100,00	10,00	p=0,029
	Si	79,17	73,50	22,18	60,00	123,00	19,50	
TAM día previo	No	142,86	140,00	19,56	103,33	202,00	31,08	p=0,094
	Si	158,50	155,50	21,02	135,00	188,33	40,83	
TAS día cirugía	No	138,35	135,00	20,01	90,00	200,00	25,00	p=0,187
	Si	146,67	155,00	19,66	110,00	160,00	27,50	
TAD día cirugía	No	69,69	70,00	11,54	30,00	105,00	15,00	p=0,064
	Si	77,50	75,00	8,80	70,00	90,00	16,25	
TAM día cirugía	No	161,23	158,33	24,06	105,00	233,33	30,75	p=0,236
	Si	169,72	177,50	24,82	123,33	190,00	34,17	

Aunque hubo mayor número de despertares intraoperatorios en pacientes anestesiados con Sevoflurane que en los que no se utilizó este halogenado, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, mostrando esta distribución en la tabla 29:

Tabla 29: Distribución de DIO en función de mantenimiento o no con Sevoflurane.

		No DIO			Si DIO			Total	RR (IC95%)* Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Sevoflurane	No	153	49,7	96,8	5	83,3	3,2 (0,1; 7,2)	158	4,94 (0,58; 41,8) p=0,103
	Si	155	50,3	99,4	1	16,7	0,6 (0,1; 3,5)	156	

6.3.5. Entrevista postoperatoria.

A continuación se presentan las tablas de concordancia de las preguntas según pertenencia al grupo de DIO o no (tablas 30 - 33):

Tabla 30: ¿Qué es la última cosa que recuerda antes de dormirse? En función de DIO.

DIO	24h	7 días				
		Acogida	Familia	habitacion	Quirofano	Total
No	Acogida	166	0	0	0	166
	Familia	0	1	0	0	1
	Frío	1	0	0	0	1
	Habitacion	1	0	25	0	26
	Quirofano	0	0	0	114	114
	Total	168	1	25	114	308
Si	Acogida	1	0	0	0	1
	habitacion	0	0	3	0	3
	Quirofano	0	0	0	2	2
	Total	1	0	3	2	6

Tabla 31: ¿Qué es lo primero que recuerda de cuando se despertó? En función de DIO.

DIO	24h	7 días									
		Alegría	Desor.	Familia	Llamada	Malestar	Person	Bienes	Sorpr.	UCI	Total
No	Alegría	51	0	1	0	0	0	2	0	5	59
	Desor.	0	26	0	0	0	1	0	1	16	44
	Familia	0	0	16	0	0	0	0	0	6	22
	Llamada	0	0	0	15	0	0	0	0	1	16
	Malestar	0	0	0	0	23	0	0	0	7	30
	Person	0	0	0	0	0	12	0	0	7	19
	Bienes	1	0	0	0	0	0	23	0	4	28
	Sorpr.	0	0	0	0	0	0	4	18	5	27
	UCI	0	0	1	0	0	0	0	0	62	63
	Total	52	26	18	15	23	13	29	19	113	308
Si	Desor.							0		1	1
	Bienes							1		0	1
	Sorpr.							1		0	1
	UCI							0		3	3
	Total							2		4	6

Lógicamente, los 308 pacientes que no tuvieron DIO no recordaron nada desde que se durmieron hasta que se despertaron (tanto cuando se les preguntó a las 24 horas como a los 7 días). Por el contrario, los 6 pacientes que tuvieron DIO recordaron algo en las dos preguntas.

Tabla 32: ¿Soñó durante la intervención? En función de DIO.

DIO	24h	7 días		
		NO	SI	Total
No	NO	303	0	303
	SI	0	5	5
	Total	303	5	308
Si	NO	5	0	5
	SI	0	1	1
	Total	5	1	6

Tabla 33: ¿Qué fue lo peor de su intervención? En función de DIO.

DIO	24h	7 días		
		No recuerdos negativos	Si recuerdos negativos	Total
No	No recuerdos negativos	307	0	307
	Si recuerdos negativos	0	1	1
	Total	307	1	308
Si	No recuerdos negativos	6		6
	Total	6		6

6.4. POBLACIÓN MONITORIZADA CON ENTROPÍA CONTROLANDO POR MANTENIMIENTO O NO CON SEVOFLUORANE.

6.4.1. Datos demográficos.

De los 263 pacientes que cumplían criterios de inclusión y en los que además se monitorizó la profundidad hipnótica con Entropía, se realizó mantenimiento con Sevofluorane en 131 (49,8%) y no se utilizó Sevofluorane en 132 (50,2%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en sexo, grado de ASA, peso, talla, IMC y superficie corporal entre el grupo con Sevofluorane y el de no Sevofluorane, existiendo sólo en la edad y mostrando los valores en las tablas 34 y 35:

Tabla 34: Distribución de mantenimiento con Sevofluorane según sexo y ASA en los pacientes con Entropía.

		No Sevofluorane			Si Sevofluorane			Total	Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Sexo	Hombre	91	68,9%	53,2%	80	61,1%	46,8%	171	p=0,181
	Mujer	41	31,1%	44,6%	51	38,9%	55,4%	92	
ASA	III	70	53,0%	50,7%	68	51,9%	49,3%	138	p=0,983
	IV	61	46,2%	49,6%	62	47,3%	50,4%	123	
	V	1	0,8%	50,0%	1	0,8%	50,0%	2	

Tabla 35: Estadísticos de tendencia central y dispersión de variables demográficas en función de la entropía.

	Sevo.	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Edad	No	64,57	65,91	11,07	33,67	84,27	15,57	p<0,001
	Si	70,93	73,45	9,83	45,01	84,30	11,47	
Peso	No	73,53	74,00	12,17	49,00	109,00	17,00	p=0,653
	Si	74,56	74,00	11,84	50,00	123,00	16,00	
Talla	No	1,63	1,65	0,09	1,42	1,86	0,13	p=0,138
	Si	1,62	1,64	0,09	1,43	1,87	0,13	
IMC	No	27,54	27,32	4,00	18,50	38,62	5,75	p=0,060
	Si	28,46	28,31	3,88	21,53	45,73	5,45	
Superficie corporal	No	1,77	1,80	0,20	1,04	2,17	0,24	p=0,761
	Si	1,78	1,77	0,18	1,09	2,24	0,23	

6.4.2. Datos quirúrgicos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución temporal (meses y día de la semana) ni en el carácter urgente o programado de la intervención. Si que las hubo en función de la hora en que se realizó la cirugía. Se presentan los resultados en la tabla 36:

Tabla 36: Distribución Sevofluorane según año, mes, día, hora de la cirugía y carácter urgente o programado.

		No Sevofluorane			Si Sevofluorane			Total	Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Año de cirugía	2010	120	90,9%	51,9%	111	84,7%	48,1%	231	p=0,126
	2011	12	9,1%	37,5%	20	15,3%	62,5%	32	
Mes de cirugía	Enero*	10	7,6%	35,7%	18	13,7%	64,3%	28	p=0,065
	Febrero*	2	1,5%	50,0%	2	1,5%	50,0%	4	
	Abril	5	3,8%	41,7%	7	5,3%	58,3%	12	
	Mayo	12	9,1%	40,0%	18	13,7%	60,0%	30	
	Junio	19	14,4%	55,9%	15	11,5%	44,1%	34	
	Julio	10	7,6%	47,6%	11	8,4%	52,4%	21	
	Agosto	4	3,0%	25,0%	12	9,2%	75,0%	16	
	Septiembre	16	12,1%	50,0%	16	12,2%	50,0%	32	
	Octubre	19	14,4%	67,9%	9	6,9%	32,1%	28	
	Noviembre	16	12,1%	50,0%	16	12,2%	50,0%	32	
	Diciembre	19	14,4%	73,1%	7	5,3%	26,9%	26	
Día semana de cirugía	Domingo	1	0,8%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1	p=0,304
	Lunes	34	25,8%	57,6%	25	19,1%	42,4%	59	
	Martes	28	21,2%	46,7%	32	24,4%	53,3%	60	
	Miércoles	26	19,7%	44,1%	33	25,2%	55,9%	59	
	Jueves	27	20,5%	58,7%	19	14,5%	41,3%	46	
	Viernes	15	11,4%	40,5%	22	16,8%	59,5%	37	
	Sábado	1	0,8%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1	
Diurna / Tarde-Noche	Diurna	111	84,1	53,4	97	74,0	46,6	208	p=0,045
	Tarde-Noche	21	15,9	38,2	34	26,0	61,8	55	
Urgencia / Programado	Programado	129	97,7%	50,4%	127	96,9%	49,6%	256	p=0,722
	Urgente	3	2,3%	42,9%	4	3,1%	57,1%	7	

*NOTA: Meses del año 2011.

Tampoco se observaron diferencias en la duración de la cirugía, ni en el tiempo de clampaje ni el tiempo de bomba según el mantenimiento con Sevofluorane, tal y como se recoge en la tabla 37:

Tabla 37: Estadísticos centrales y dispersión de tiempos quirúrgicos y comorbilidades según Sevofluorane.

	Sevo.	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Duración cirugía	No	391,20	375,00	78,81	260,00	680,00	100,00	p=0,413
	Si	383,74	375,00	76,25	255,00	645,00	90,00	
Clampaje aorta	No	110,70	105,00	44,71	35,00	225,00	61,00	p=0,531
	Si	111,18	100,00	38,78	50,00	235,00	46,00	
CEC	No	143,88	135,00	50,99	55,00	280,00	74,00	p=0,390
	Si	146,81	135,00	44,50	63,00	285,00	49,00	
Número total comorbilidades	No	2,88	3,00	1,51	0,00	7,00	2,00	p=0,007
	Si	3,43	4,00	1,71	0,00	8,00	3,00	

6.4.3. Comorbilidades.

La distribución del número de comorbilidades en los dos grupos no presentó diferencias estadísticamente significativas, tal y como recoge la tabla 38:

Tabla 38: Distribución del número de comorbilidades en función de todos los factores intrínsecos.

Número de comorbilidades	No sevofluorane			Si sevofluorane			Total	Valor p
	n	%col	%fil	n	%col	%fil		
0 comorbilidades	9	6,8%	56,3%	7	5,3%	43,8%	16	p=0,252
1 comorbilidad	15	11,4%	57,7%	11	8,4%	42,3%	26	
2 comorbilidades	28	21,2%	58,3%	20	15,3%	41,7%	48	
3 comorbilidades	36	27,3%	57,1%	27	20,6%	42,9%	63	
4 comorbilidades	25	18,9%	43,9%	32	24,4%	56,1%	57	
5 comorbilidades	14	10,6%	38,9%	22	16,8%	61,1%	36	
6 comorbilidades	4	3,0%	40,0%	6	4,6%	60,0%	10	
7 comorbilidades	1	0,8%	16,7%	5	3,8%	83,3%	6	
8 comorbilidades	0	0,0%	0,0%	1	0,8%	100,0%	1	

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las comorbilidades entre el grupo que incluyó Sevofluorane en el mantenimiento de la anestesia general y el que no lo incluyó, exceptuando la diabetes mellitus tipo II (ver tabla 39):

Tabla 39: Distribución de Sevofluorane en función de todos los factores intrínsecos.

		No Sevofluorane			Si Sevofluorane			Total	Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Hipertensión	No	54	40,9%	58,1%	39	29,8%	41,9%	93	p=0,059
	Si	78	59,1%	45,9%	92	70,2%	54,1%	170	
DM tipo I	No	132	100,0%	50,2%	131	100,0%	49,8%	263	--
	Si	0	0,0%		0	0,0%		0	
DM tipo II	No	109	82,6%	55,3%	88	67,2%	44,7%	197	p=0,004
	Si	23	17,4%	34,8%	43	32,8%	65,2%	66	
Enf digestiva	No	115	87,1%	51,3%	109	83,2%	48,7%	224	p=0,372
	Si	17	12,9%	43,6%	22	16,8%	56,4%	39	
Enf reumatológica	No	125	94,7%	51,4%	118	90,1%	48,6%	243	p=0,158
	Si	7	5,3%	35,0%	13	9,9%	65,0%	20	
Neoplasia	No	120	90,9%	50,0%	120	91,6%	50,0%	240	p=0,842
	Si	12	9,1%	52,2%	11	8,4%	47,8%	23	
Dislipemia	No	71	53,8%	51,1%	68	51,9%	48,9%	139	p=0,760
	Si	61	46,2%	49,2%	63	48,1%	50,8%	124	
Enf tirodes	No	126	95,5%	51,4%	119	90,8%	48,6%	245	p=0,138
	Si	6	4,5%	33,3%	12	9,2%	66,7%	18	
Anemia	No	128	97,0%	51,0%	123	93,9%	49,0%	251	p=0,232
	Si	4	3,0%	33,3%	8	6,1%	66,7%	12	
Cardiopatía isquémica	No	76	57,6%	50,3%	75	57,3%	49,7%	151	p=0,958
	Si	56	42,4%	50,0%	56	42,7%	50,0%	112	
ACxFA	No	106	80,3%	52,7%	95	72,5%	47,3%	201	p=0,137
	Si	26	19,7%	41,9%	36	27,5%	58,1%	62	
Obesidad	No	97	73,5%	49,5%	99	75,6%	50,5%	196	p=0,698
	Si	35	26,5%	52,2%	32	24,4%	47,8%	67	
Alergias	No	127	96,2%	50,2%	126	96,2%	49,8%	253	p=0,990
	Si	5	3,8%	50,0%	5	3,8%	50,0%	10	
EPOC	No	114	86,4%	48,7%	120	91,6%	51,3%	234	p=0,175
	Si	18	13,6%	62,1%	11	8,4%	37,9%	29	
HBP	No	123	93,2%	51,0%	118	90,1%	49,0%	241	p=0,363
	Si	9	6,8%	40,9%	13	9,9%	59,1%	22	
Fumador	No	117	88,6%	50,9%	113	86,3%	49,1%	230	p=0,561
	Si	15	11,4%	45,5%	18	13,7%	54,5%	33	
IRC	No	130	98,5%	50,8%	126	96,2%	49,2%	256	p=0,246
	Si	2	1,5%	28,6%	5	3,8%	71,4%	7	
SAOS	No	126	95,5%	50,8%	122	93,1%	49,2%	248	p=0,416
	Si	6	4,5%	40,0%	9	6,9%	60,0%	15	

6.4.4. Monitorización.

Se presentan a continuación los estadísticos para las variables que reflejaban las cifras de tensión arterial en función de la pertenencia o no al grupo Sevofluorane (ver tabla 40):

Tabla 40: Estadísticos centrales y dispersión cifras tensionales en función del Sevoflurane.

	Sevo.	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
TAS día previo	No	121,84	120,00	16,47	90,00	172,00	20,00	p=0,007
	Si	126,78	130,00	15,57	90,00	160,00	24,00	
TAD día previo	No	65,64	62,00	11,73	40,00	123,00	10,00	p=0,532
	Si	65,79	65,00	9,52	40,00	90,00	10,00	
TAM día previo	No	140,58	140,00	19,85	103,30	200,00	29,17	p=0,004
	Si	147,11	148,33	19,16	103,30	191,70	27,33	
TAS día cirugía	No	136,79	135,00	17,63	100,00	195,00	25,00	p=0,028
	Si	142,27	140,00	21,59	90,00	190,00	30,00	
TAD día cirugía	No	70,47	70,00	11,32	30,00	100,00	10,00	p=0,966
	Si	70,31	70,00	12,22	45,00	105,00	20,00	
TAM día cirugía	No	158,89	156,67	21,27	110,00	226,70	28,25	p=0,014
	Si	166,25	163,33	25,79	105,00	226,70	36,67	

Se presentan en las figuras 27 - 30 y tabla 41 los estadísticos para las variables que reflejaban los niveles de Entropía en función de la pertenencia o no al grupo con Sevoflurane:

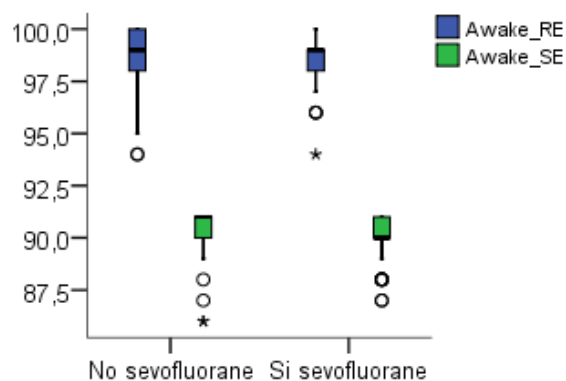


Figura 27: Entropía awake según Sevoflurane.

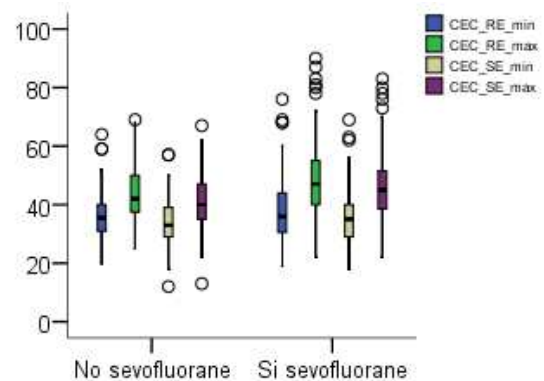


Figura 28: Entropía CEC según Sevoflurane.

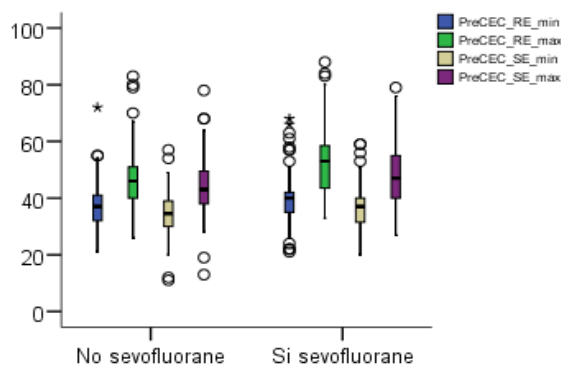


Figura 29: Entropía preCEC según Sevoflurane.

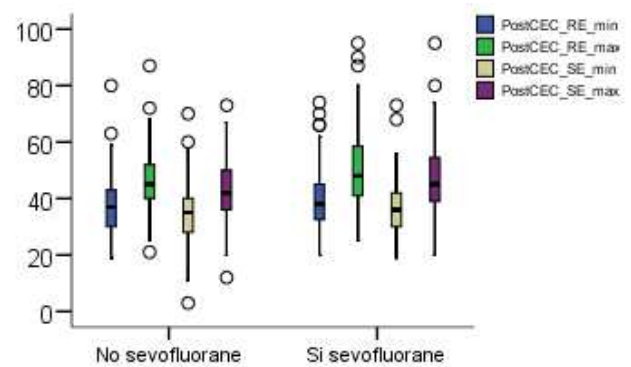


Figura 30: Entropía postCEC según Sevoflurane.

Tabla 41: Estadísticos centrales y dispersión valores de Entropía en función del Sevoflurane

.	Sevo.	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Awake_RE	No	98,86	99,00	1,08	94,00	100,00	2,00	p<0,001
	Si	98,51	99,00	0,92	94,00	100,00	1,00	
Awake_SE	No	90,40	91,00	0,96	86,00	91,00	1,00	p=0,001
	Si	90,09	90,00	0,93	87,00	91,00	1,00	
PreCEC_RE_min	No	37,34	37,00	7,64	21,00	72,00	9,00	p=0,029
	Si	39,25	40,00	8,22	21,00	68,00	7,00	
PreCEC_RE_max	No	47,24	46,00	10,04	26,00	83,00	11,00	p<0,001
	Si	52,18	53,00	10,64	33,00	88,00	16,00	
PreCEC_SE_min	No	34,86	34,50	7,09	11,00	57,00	9,00	p=0,063
	Si	36,48	37,00	7,03	20,00	59,00	9,00	
PreCEC_SE_max	No	44,11	43,00	9,23	13,00	78,00	12,00	p=0,002
	Si	48,10	47,00	10,20	27,00	79,00	15,00	
CEC_RE_min	No	35,89	35,50	8,35	20,00	64,00	9,00	p=0,187
	Si	38,25	36,00	10,36	19,00	76,00	14,00	
CEC_RE_max	No	43,95	42,00	9,39	25,00	69,00	13,00	p=0,004
	Si	48,23	47,00	12,31	22,00	90,00	15,00	
CEC_SE_min	No	33,73	33,00	7,79	12,00	57,00	10,00	p=0,241
	Si	35,50	35,00	8,80	18,00	69,00	11,00	
CEC_SE_max	No	40,76	40,00	8,87	13,00	67,00	12,00	p=0,001
	Si	45,35	45,00	11,41	22,00	83,00	14,00	
PostCEC_RE_min	No	37,68	37,00	10,05	19,00	80,00	13,00	p=0,237
	Si	39,37	38,00	11,09	20,00	74,00	13,00	
PostCEC_RE_max	No	45,61	45,00	10,45	21,00	87,00	12,00	p=0,018
	Si	49,60	48,00	12,90	25,00	95,00	18,00	
PostCEC_SE_min	No	34,83	35,00	9,87	3,00	70,00	12,00	p=0,213
	Si	36,46	36,00	9,71	19,00	73,00	12,00	
PostCEC_SE_max	No	42,55	42,00	10,03	12,00	73,00	14,00	p=0,020
	Si	46,17	45,00	11,88	20,00	95,00	16,00	

Al diferenciar los diferentes valores de Entropía en los diferentes momentos en función de que los valores estuvieran en rango o no, se obtuvieron los siguientes resultados (ver tabla 42):

Tabla 42: Distribución de los rangos adecuados o no en función del Sevoflurane.

		No Sevoflurane			Si Sevoflurane			Total	Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Rango preCEC RE	No	89	67,4%	53,9%	76	58,0%	46,1%	165	p=0,115
	Si	43	32,6%	43,9%	55	42,0%	56,1%	98	
Rango preCEC SE	No	102	77,3%	52,0%	94	71,8%	48,0%	196	p=0,305
	Si	30	22,7%	44,8%	37	28,2%	55,2%	67	
Rango CEC RE	No	87	65,9%	47,3%	97	74,0%	52,7%	184	p=0,150
	Si	45	34,1%	57,0%	34	26,0%	43,0%	79	
Rango CEC SE	No	104	78,8%	50,0%	104	79,4%	50,0%	208	p=0,905
	Si	28	21,2%	50,9%	27	20,6%	49,1%	55	
Rango postCEC RE	No	85	64,4%	49,1%	88	67,2%	50,9%	173	p=0,635
	Si	47	35,6%	52,2%	43	32,8%	47,8%	90	
Rango postCEC SE	No	96	72,7%	49,7%	97	74,0%	50,3%	193	p=0,889
	Si	36	27,3%	51,4%	34	26,0%	48,6%	70	

6.4.5. Entrevista postoperatoria.

A continuación se presentan las tablas de concordancia de las preguntas según pertenencia al grupo de Sevoflurane o no, con sus respectivos índices Kappa (tablas 43 - 48):

Tabla 43: ¿Qué es la última cosa que recuerda antes de dormirse?

Sevo	24h	7 días				
		Acogida	Familia	habitacion	Quirofano	Total
No	Acogida	67		0	0	67
	habitacion	0		9	0	9
	Quirofano	0		0	56	56
	Total	67		9	56	132
Si	Acogida	77	0	0	0	77
	Familia	0	1	0	0	1
	habitacion	1	0	14	0	15
	Quirofano	0	0	0	38	38
	Total	78	1	14	38	131

Tabla 44: ¿Qué es lo primero que recuerda de cuando se despertó?

Sevo	24h	7 días									
		Alegría	Desor.	Familia	Llamada	Malestar	Person	Bienes	Sorpr.	UCI	Total
No	Alegría	25	0	0	0	0	0	1	0	2	28
	Desor.	0	9	0	0	0	0	0	0	5	14
	Familia	0	0	10	0	0	0	0	0	5	15
	Llamada	0	0	0	6	0	0	0	0	1	7
	Malestar	0	0	0	0	10	0	0	0	2	12
	Person	0	0	0	0	0	6	0	0	5	11
	Bienes	1	0	0	0	0	0	6	0	0	7
	Sorpr.	0	0	0	0	0	0	1	8	1	10
	UCI	0	0	0	0	0	0	0	0	28	28
	Total	26	9	10	6	10	6	8	8	49	132
Si	Alegría	18	0	1	0	0	0	1	0	2	22
	Desor.	0	14	0	0	0	1	0	0	9	24
	Familia	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
	Llamada	0	0	0	7	0	0	0	0	0	7
	Malestar	0	0	0	0	8	0	0	0	4	12
	Person	0	0	0	0	0	5	0	0	2	7
	Bienes	0	0	0	0	0	0	10	0	3	13
	Sorpr.	0	0	0	0	0	0	2	7	2	11
	UCI	0	0	1	0	0	0	0	0	29	30
	Total	18	14	7	7	8	6	13	7	51	131

Tabla 45: ¿Recuerda algo desde que se durmió hasta que se despertó?

Sevo	24h	7 días		
		NO	SI	Total
No	NO	129	0	129
	SI	0	3	3
	Total	129	3	132
Si	NO	130	0	130
	SI	0	1	1
	Total	130	1	131

Tabla 46: ¿Soñó durante la intervención?

Sevo	24h	7 días		
		NO	SI	Total
No	NO	130	0	130
	SI	0	2	2
	Total	130	2	132
Si	NO	129	0	129
	SI	0	2	2
	Total	129	2	131

Tabla 47: ¿Qué fue lo peor de su intervención?

Sevo	24h	7 días		
		No recuerdos negativos	Si recuerdos negativos	Total
No	No recuerdos negativos	131	0	131
	Si recuerdos negativos	0	1	1
	Total	131	1	132
Si	No recuerdos negativos	131	0	131
	Si recuerdos negativos	0	0	0
	Total	131	0	131

La concordancia fue muy alta en las respuestas en los diferentes momentos, presentando los índices kappa en la tabla 48:

Tabla 48: Concordancia entre respuestas.

Pregunta	Sevoflurane	Índice Kappa	IC 95%
¿Qué es la última cosa que recuerda antes de dormirse?	No	1,000	1,000; 1,000
	Si	0,986	0,959; 1,013
¿Qué es lo primero que recuerda de cuando se despertó?	No	0,784	0,706; 0,862
	Si	0,746	0,662; 0,830
¿Recuerda algo desde que se durmió hasta que se despertó?	No	1,000	1,000; 1,000
	Si	1,000	1,000; 1,000
¿Soñó durante la intervención?	No	1,000	1,000; 1,000
	Si	1,000	1,000; 1,000
¿Qué fue lo peor de su intervención?	No	1,000	1,000; 1,000
	Si	--*	

* NOTA: No se obtiene Kappa porque son constantes.

6.5. POBLACIÓN MONITORIZADA CON ENTROPÍA DIFERENCIANDO POR DESPERTAR INTRAOPERATORIO.

6.5.1. Datos demográficos.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en sexo, grado de ASA, edad, peso, talla, IMC y superficie corporal en el despertar intraoperatorio (DIO) en los 263 pacientes que cumplían criterios de inclusión (con CEC, no fallecidos, sin deterioro cognitivo postCEC y monitorizados con Entropía), como reflejan las tablas 49 y 50:

Tabla 49: Distribución de DIO en función de ASA y sexo en los pacientes monitorizados con Entropía.

		No DIO			Si DIO			Total	RR (IC95%)* Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Sexo	Hombre	168	64,9	98,2	3	75,0	1,8 (0,4; 5,0)	171	1,61 (0,17; 15,3) p=0,673
	Mujer	91	35,1	98,9	1	25,0	1,1 (0,0; 5,9)	92	
ASA	III	137	52,9	99,3	1	25,0	0,7 (0,0; 4,0)	138	--
	IV	120	46,3	97,6	3	75,0	2,4 (0,5; 7,0)	123	3,37 (0,35;31,9) p=0,261***
	V	2	0,8	100	0	0,0	0,0 (0,0; 84,2)	2	-- p=0,904***

* NOTA: Riesgo relativo e intervalo confianza al 95%.

** El valor p al comparar mediante el test de Chi cuadrado de ASA con DIO es de 0,520.

*** Comparación de los valores de ASA IV y ASA V respecto a ASA III.

Tabla 50: Estadísticos de tendencia central y dispersión de variables demográficas en función del DIO.

	DIO	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Edad	No	67,73	69,62	10,97	33,67	84,30	16,02	p=0,942
	Si	68,45	70,29	8,60	56,83	76,40	16,14	
Peso	No	74,04	74,00	11,99	49,00	123,00	17,00	p=0,934
	Si	74,00	71,50	14,26	60,00	93,00	27,00	
Talla	No	1,63	1,64	0,09	1,42	1,87	0,13	p=0,748
	Si	1,61	1,62	0,09	1,50	1,70	0,18	
IMC	No	27,99	27,73	3,97	18,50	45,73	5,65	p=0,892
	Si	28,46	27,10	3,30	26,30	33,35	5,50	
Superficie corporal	No	1,78	1,79	0,19	1,04	2,24	0,23	p=0,908
	Si	1,77	1,77	0,20	1,55	2,00	0,39	

6.5.2. Datos quirúrgicos.

Hubo 368 (360 sin DIO y 8 con DIO) diagnósticos y 337 procedimientos (330 sin DIO y 7 con DIO) en los 263 pacientes incluidos mostrando la distribución en las figuras 31 y 32 y tablas 51 y 52:

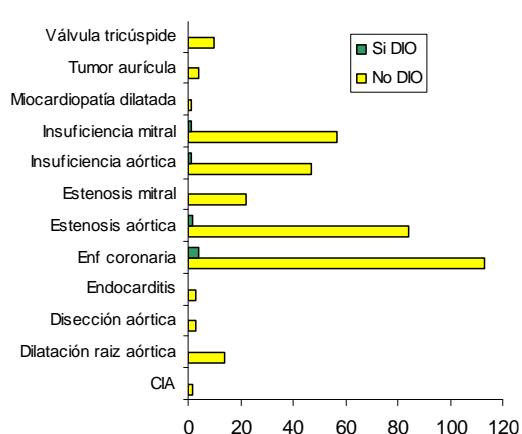


Figura 31: Distribución diagnósticos por DIO

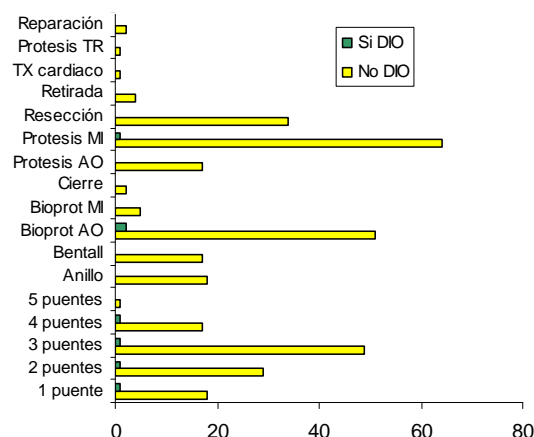


Figura 32: Distribución procedimientos por DIO

Tabla 51: Distribución de diagnósticos según DIO en pacientes monitorizados con Entropía.

	No DIO			Si DIO			Total
	n	%col	%fil	n	%col	%fil	
CIA	2	0,6%	100,0%	0	0,0%	0,0%	2
Dilatación raíz aórtica	14	3,9%	100,0%	0	0,0%	0,0%	14
Disección aórtica	3	0,8%	100,0%	0	0,0%	0,0%	3
Endocarditis	3	0,8%	100,0%	0	0,0%	0,0%	3
Enf coronaria	113	31,4%	96,6%	4	50,0%	3,4%	117
Estenosis aórtica	84	23,3%	97,7%	2	25,0%	2,3%	86
Estenosis mitral	22	6,1%	100,0%	0	0,0%	0,0%	22
Insuficiencia aórtica	47	13,1%	97,9%	1	12,5%	2,1%	48
Insuficiencia mitral	57	15,8%	98,3%	1	12,5%	1,7%	58
Miocardiopatía dilatada	1	0,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1
Tumor aurícula	4	1,1%	100,0%	0	0,0%	0,0%	4
Válvula tricúspide	10	2,8%	100,0%	0	0,0%	0,0%	10
Total	360		97,8%	8		2,2%	368

Tabla 52: Distribución procedimientos quirúrgicos según DIO en pacientes monitorizados con Entropía.

	No DIO			Si DIO			Total
	n	%col	%fil	n	%col	%fil	
1 puente	18	5,5%	94,7%	1	14,3%	5,3%	19
2 puentes	29	8,8%	96,7%	1	14,3%	3,3%	30
3 puentes	49	14,8%	98,0%	1	14,3%	2,0%	50
4 puentes	17	5,2%	94,4%	1	14,3%	5,6%	18
5 puentes	1	0,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1
Anillo	18	5,5%	100,0%	0	0,0%	0,0%	18
Bentall	17	5,2%	100,0%	0	0,0%	0,0%	17
Bioprótesis aórtica	53	16,1%	96,4%	2	28,6%	3,6%	55
Bioprótesis mitral	5	1,5%	100,0%	0	0,0%	0,0%	5
Cierre	1	0,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1
Prótesis aórtica	64	19,4%	100,0%	0	0,0%	0,0%	64
Prótesis mitral	50	15,2%	98,0%	1	14,3%	2,0%	51
Resección	4	1,2%	100,0%	0	0,0%	0,0%	4
Trasplante cardiaco	1	0,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1
Prótesis tricuspídea	1	0,3%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1
Reparación	2	0,6%	100,0%	0	0,0%	0,0%	2
Total	330	100,0%	97,9%	7	100,0%	2,1%	337

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución temporal (años, meses y día de la semana) en el despertar intraoperatorio, aunque si se observó en el carácter urgente o programado de la intervención y el despertar intraoperatorio. Se presentan los resultados en las tablas 53 y 54:

Tabla 53: Distribución DIO en función del carácter urgente o programado de la cirugía en pacientes monitorizados con Entropía.

		No DIO			Si DIO			Total	RR (IC95%)* Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Años	2010	227	87,6	98,3	4	100,0	1,7 (0,5; 4,4)	231	-- p=0,453
	2011	32	12,4	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 10,9)	32	
Urgencia	Urgente	253	97,7	98,8	3	75,0	1,2 (0,2; 3,4)	256	12,2 (1,44;103,1 p=0,005
	Programado	6	2,3	85,7	1	25,0	14,3 (0,4; 57,9)	7	

Tabla 54: Distribución DIO según mes, día de semana y hora de la cirugía en monitorizados con Entropía.

		No DIO			Si DIO			Total	Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Mes de cirugía	Abril	12	4,6	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 26,5)	12	p=0,272
	Mayo	28	10,8	93,3	2	50,0	6,7 (0,8; 22,1)	30	
	Junio	34	13,1	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 10,3)	34	
	Julio	20	7,7	95,2	1	25,0	4,8 (0,1; 23,8)	21	
	Agosto	15	5,8	93,8	1	25,0	6,3 (0,2; 30,2)	16	
	Septiembre	32	12,4	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 10,9)	32	
	Octubre	28	10,8	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 12,3)	28	
	Noviembre	32	12,4	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 10,9)	32	
	Diciembre	26	10,0	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 13,2)	26	
	Enero*	28	10,8	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 12,3)	28	
	Febrero*	4	1,5	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 60,2)	4	
Dia semana de cirugía	Domingo	1	0,4	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 97,5)	1	p=0,298
	Lunes	56	21,6	94,9	3	75,0	5,1 (1,1; 14,1)	59	
	Martes	60	23,2	100,0	0	0,0	0,0 (0,1; 6,0)	60	
	Miércoles	58	22,4	98,3	1	25,0	1,7 (0,1; 9,1)	59	
	Jueves	46	17,8	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 7,7)	46	
	Viernes	37	14,3	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 9,5)	37	
	Sábado	1	0,4	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 97,5)	1	
Diurna / Tar-Noch	Diurna	204	78,8	98,1	4	100,0	1,9 (0,5; 4,6)	208	-- p=0,301
	Tarde-Noche	55	21,2	98,5	0	0,0	0,0 (0,0; 6,5)	55	

* NOTA: Meses de 2011.

Los pacientes con DIO tuvieron cirugías de mayor duración aunque sus tiempos de clampaje aórtico y de CEC fueron similares(ver tabla 55 y figura 33):

Tabla 55: Estadísticos tendencia central y dispersión de variables tiempos quirúrgicos según DIO

	DIO	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Duración cirugía	No	386,48	375,00	77,62	255,00	680,00	95,00	p=0,033
	Si	452,50	450,00	23,98	430,00	480,00	45,00	
Clampaje aorta	No	110,55	100,00	41,90	35,00	235,00	54,00	p=0,092
	Si	136,50	130,00	23,64	116,00	170,00	43,00	
CEC	No	144,97	135,00	48,03	55,00	285,00	60,00	p=0,12
	Si	169,00	162,50	19,34	155,00	196,00	35,00	

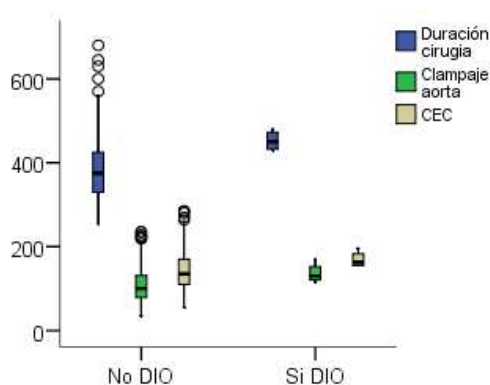


Figura 33: Tiempos de cirugía, clampaje aorta y duración de CEC en función de DIO

6.5.3. Comorbilidades.

Los pacientes con DIO no tuvieron significativamente mayor número de comorbilidades (figuras 34 y 35) con respecto a los pacientes que no presentaron DIO. Además, exceptuando la diabetes tipo II, el resto de los factores intrínsecos fueron homogéneos en ambos grupos (tablas 56 y 57):

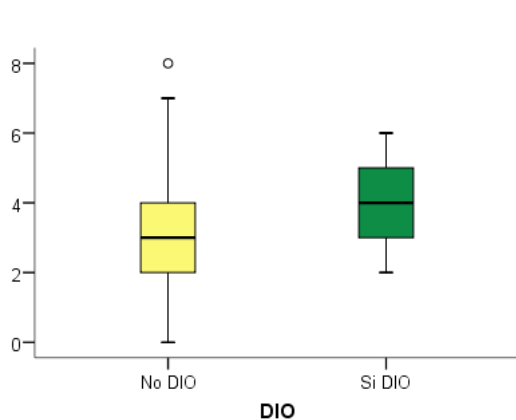


Figura 34: N° de comorbilidades y DIO.

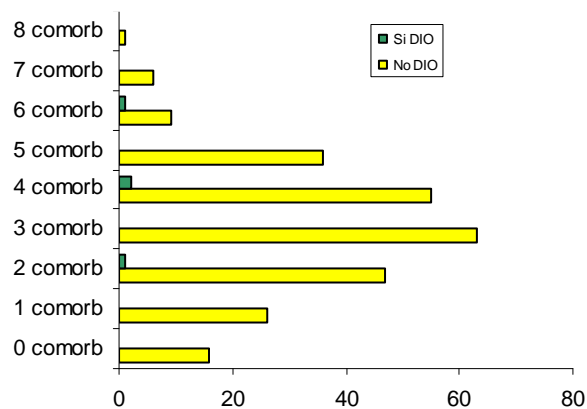


Figura 35: Distribución n° de factores intrínsecos y DIO.

Tabla 56: Estadísticos de tendencia central y dispersión del n° de comorbilidades en función del DIO.

	DIO	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Número total comorbilidades	No	3,14	3,00	1,64	0,00	8,00	2,00	p=0,299
	Si	4,00	4,00	1,63	2,00	6,00	3,00	

Tabla 57: Distribución de DIO en función de todos los factores intrínsecos en pacientes con Entropía.

		No DIO			Si DIO			Total	RR (IC95%)* Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Hipertensión	No	92	35,5	98,9	1	25,0	1,1 (0,1; 5,8)	93	1,64 (0,17; 15,56) p=0,663
	Si	167	64,5	98,2	3	75,0	1,8 (0,4; 5,1)	170	
DM tipo I	No	259	100,0	98,5	4	100,0	1,5 (0,4; 3,8)	263	--
	Si	0	0,0		0	0,0		0	
DM tipo II	No	196	75,7	99,5	1	25,0	0,5 (0,1; 2,8)	197	8,95 (1,04; 84,61) p=0,021
	Si	63	24,3	95,5	3	75,0	4,5 (0,9; 12,7)	66	
Enf digestiva	No	220	84,9	98,2	4	100,0	1,8 (0,5; 4,5)	224	-- p=0,401
	Si	39	15,1	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 9,0)	39	
Enf reumatológica	No	239	92,3	98,4	4	100,0	1,6 (0,5; 4,2)	243	-- p=0,563
	Si	20	7,7	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 16,8)	20	
Neoplasia	No	236	91,1	98,3	4	100,0	1,7 (0,5; 4,2)	240	-- p=0,533
	Si	23	8,9	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 14,8)	23	
Dislipemia	No	138	53,3	99,3	1	25,0	0,7 (0,0; 3,9)	139	3,36 (0,35; 31,91) p=0,262
	Si	121	46,7	97,6	3	75,0	2,4 (0,5; 6,9)	124	
Enf tirodes	No	241	93,1	98,4	4	100,0	1,6 (0,4; 4,1)	245	-- p=0,586
	Si	18	6,9	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 18,5)	18	
Anemia	No	248	95,8	98,8	3	75,0	1,2 (0,2; 3,5)	251	6,97 (0,78; 62,16) p=0,049
	Si	11	4,2	91,7	1	25,0	8,3 (0,2; 38,5)	12	
Cardiopatía isquémica	No	150	57,9	99,3	1	25,0	0,7 (0,0; 3,6)	151	4,04 (0,43; 38,37) p=0,187
	Si	109	42,1	97,3	3	75,0	2,7 (0,6; 7,6)	112	
ACxFA	No	197	76,1	98,0	4	100,0	2,0 (0,5; 5,0)	201	-- p=0,264
	Si	62	23,9	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 5,8)	62	
Obesidad	No	193	74,5	98,5	3	75,0	1,5 (0,3; 4,4)	196	1,02 (0,11; 9,69) p=0,983
	Si	66	25,5	98,5	1	25,0	1,4 (0,1; 8,0)	67	
Alergias	No	249	96,1	98,4	4	100,0	1,6 (0,4; 4,0)	253	-- p=0,689
	Si	10	3,9	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 30,8)	10	
EPOC	No	231	89,2	98,7	3	75,0	1,3 (0,3; 3,7)	234	2,69 (0,29; 25,01) p=0,369
	Si	28	10,8	96,6	1	25,0	3,4 (0,1; 17,8)	29	
HBP	No	238	91,9	98,8	3	75,0	1,2 (0,3; 3,6)	241	3,65 (0,40; 33,64) p=0,227
	Si	21	8,1	95,5	1	25,0	4,5 (0,1; 22,8)	22	
Fumador	No	226	87,3	98,3	4	100,0	1,7 (0,5; 4,4)	230	-- p=0,446
	Si	33	12,7	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 10,6)	33	
IRC	No	252	97,3	98,4	4	100,0	1,6 (0,4; 4,0)	256	-- p=0,739
	Si	7	2,7	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 41,0)	7	
SAOS	No	244	94,2	98,4	4	100,0	1,6 (0,4; 40,8)	248	-- p=0,621
	Si	15	5,8	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 21,8)	15	

%col: % de columna. % de cada uno de los valores de los factores respecto al total de no DIO y DIO.

%fil: % de fila. Representa el riesgo de no DIO y DIO en el total cada uno de los valores de los factores.

6.5.4. Monitorización.

Las cifras tensionales fueron mayores en el grupo que presentó DIO, llegando en algunos casos casi a la significación estadística (tabla 58).

Por otro lado, hubo DIO en 2,3% (0,6; 6,5%) de los 201 pacientes en los que no se utilizó el Sevoflurane mientras que en el grupo que se utilizó el Sevoflurane en el mantenimiento de la anestesia general la incidencia de DIO fue de 0,8% (0,0; 4,2%), no

existiendo diferencias estadísticamente significativas entre un grupo y el otro (ver apartado Fase 1).

Tabla 58: Estadísticos de tendencia central y dispersión de las tensiones arteriales en función del DIO.

	DIO	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
TAS día previo	No	124,01	120,00	15,95	90,00	170,00	26,00	p=0,083
	Si	143,00	140,00	23,01	120,00	172,00	44,00	
TAD día previo	No	65,47	65,00	10,12	40,00	100,00	10,00	p=0,162
	Si	81,25	71,00	28,32	60,00	123,00	47,75	
TAM día previo	No	143,52	140,00	19,59	103,33	200,00	33,33	p=0,088
	Si	163,58	163,00	22,68	140,00	188,33	43,08	
TAS día cirugía	No	139,28	135,00	19,89	90,00	195,00	25,00	p=0,066
	Si	155,00	160,00	10,00	140,00	160,00	15,00	
TAD día cirugía	No	70,28	70,00	11,77	30,00	105,00	17,00	p=0,178
	Si	77,50	75,00	9,57	70,00	90,00	17,50	
TAM día cirugía	No	162,28	158,33	23,91	105,00	226,67	31,67	p=0,070
	Si	180,83	185,00	11,98	163,33	190,00	20,83	

La distribución de los datos de Entropía, en las diferentes fases de la cirugía, en función del DIO se presenta en la tabla 59 y gráficos 36 - 39:

Tabla 59: Distribución de los datos de Entropía, en las diferentes fases quirúrgicas, en función del DIO.

	DIO	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Awake_RE	No	98,68	99,00	1,02	94,00	100,00	1,00	p=0,546
	Si	99,00	99,00	0,82	98,00	100,00	1,50	
Awake_SE	No	90,24	91,00	0,96	86,00	91,00	1,00	p=0,734
	Si	90,50	90,50	0,58	90,00	91,00	1,00	
PreCEC_RE_min	No	38,27	39,00	8,00	21,00	72,00	9,00	p=0,517
	Si	40,00	41,50	7,35	31,00	46,00	13,50	
PreCEC_RE_max	No	49,40	48,00	10,17	26,00	84,00	14,00	p=0,053
	Si	69,25	74,50	20,84	40,00	88,00	38,25	
PreCEC_SE_min	No	35,67	35,00	7,13	11,00	59,00	9,00	p=0,960
	Si	35,75	37,00	4,03	30,00	39,00	7,25	
PreCEC_SE_max	No	45,82	45,00	9,53	13,00	79,00	14,00	p=0,049
	Si	64,00	70,00	18,40	38,00	78,00	33,00	
CEC_RE_min	No	37,08	36,00	9,47	19,00	76,00	11,00	p=0,923
	Si	36,50	35,50	10,28	25,00	50,00	19,00	
CEC_RE_max	No	46,00	45,00	10,81	22,00	87,00	13,00	p=0,879
	Si	51,25	43,50	27,00	28,00	90,00	48,25	
CEC_SE_min	No	34,67	34,00	8,38	12,00	69,00	11,00	p=0,345
	Si	31,00	32,00	4,55	25,00	35,00	8,50	
CEC_SE_max	No	43,00	42,00	10,22	13,00	83,00	13,00	p=0,647
	Si	46,25	38,50	23,04	28,00	80,00	39,25	
PostCEC_RE_min	No	38,45	38,00	10,56	19,00	80,00	12,00	p=0,452
	Si	43,25	43,50	13,35	28,00	58,00	25,75	
PostCEC_RE_max	No	47,42	45,00	11,63	21,00	95,00	15,00	p=0,304
	Si	58,75	54,00	23,26	37,00	90,00	43,75	
PostCEC_SE_min	No	35,59	36,00	9,80	3,00	73,00	11,00	p=0,557
	Si	39,00	37,50	10,55	28,00	53,00	20,00	
PostCEC_SE_max	No	44,20	43,00	10,94	12,00	95,00	14,00	p=0,277
	Si	54,25	51,00	19,38	35,00	80,00	36,75	

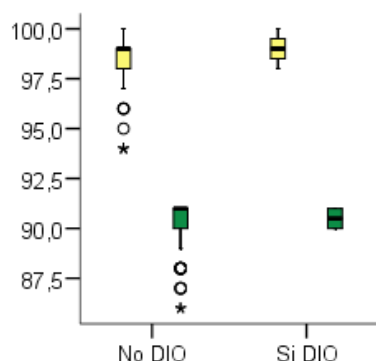


Figura 36: Entropía Awake según DIO

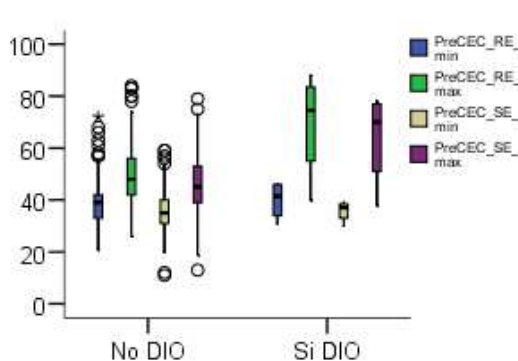


Figura 37: Entropía preCEC según DIO

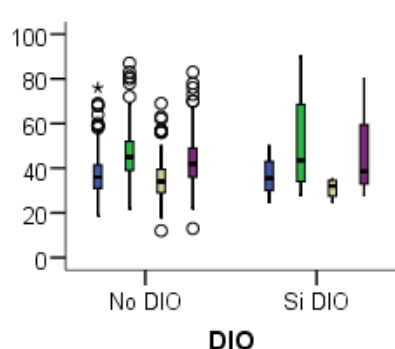


Figura 38: Entropía CEC según DIO.

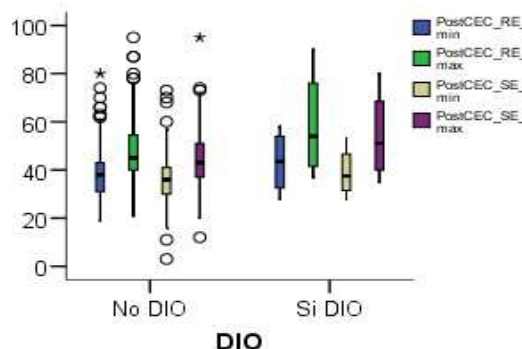


Figura 39: Entropía postCEC según DIO

Al diferenciar los distintos valores de Entropía en los diferentes momentos de la cirugía, en función de que los valores estuvieran en rango o no, se obtuvieron los siguientes resultados (tabla XX), observando que todos los DIO fueron en personas que estuvieron en algún momento fuera de rango (exceptuando un DIO que se presentó en una persona con valores de entropía de estado dentro de rango después de CEC), pero a pesar de eso no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 60):

Tabla 60: Distribución de los rangos adecuados o no en función del DIO.

		No DIO			Si DIO			Total	RR (IC95%)* Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Rango preCEC RE	No	161	62,2	97,6	4	100,0	2,4 (0,6; 6,1)	165	-- p=0,121
	Si	98	37,8	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 3,7)	98	
Rango preCEC SE	No	192	74,1	98,0	4	100,0	2,0 (0,6; 5,1)	196	-- p=0,240
	Si	67	25,9	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 5,8)	67	
Rango CEC RE	No	180	69,5	97,8	4	100,0	2,2 (0,6; 5,5)	184	-- p=0,187
	Si	79	30,5	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 4,6)	79	
Rango CEC SE	No	204	78,8	98,1	4	100,0	1,9 (0,5; 5,3)	208	-- p=0,301
	Si	55	21,2	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 6,5)	55	
Rango postCEC RE	No	169	65,3	97,7	4	100,0	2,3 (0,6; 5,8)	173	-- p=0,147
	Si	90	34,7	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 4,0)	90	
Rango postCEC SE	No	190	73,4	98,4	3	75,0	1,6 (0,3; 4,5)	193	1,09 (0,12; 10,29) p=0,941
	Si	69	26,6	98,6	1	25,0	1,4 (0,1; 7,7)	70	

6.5.5. Entrevista postoperatoria.

A continuación se presentan las tablas de concordancia de las preguntas según pertenencia al grupo de DIO o no (tablas 61 y 62):

Tabla 61: ¿Qué es la última cosa que recuerda antes de dormirse?

DIO	24h	7 días				
		Acogida	Familia	habitacion	Quirofano	Total
No	Acogida	144	0	0	0	144
	Familia	0	1	0	0	1
	Habitacion	1	0	21	0	22
	Quirofano	0	0	0	92	92
	Total	145	1	21	92	259
Si	habitacion			2	0	2
	Quirofano			0	2	2
	Total			2	2	4

Tabla 62: ¿Qué es lo primero que recuerda de cuando se despertó?

DIO	24h	7 días									
		Alegría	Desor.	Familia	Llamada	Malestar	Person	Bienes	Sorpr.	UCI	Total
No	Alegría	43	0	1	0	0	0	2	0	4	50
	Desor.	0	23	0	0	0	1	0	0	13	37
	Familia	0	0	15	0	0	0	0	0	5	20
	Llamada	0	0	0	13	0	0	0	0	1	14
	Malestar	0	0	0	0	18	0	0	0	6	24
	Person	0	0	0	0	0	11	0	0	7	18
	Bienes	1	0	0	0	0	0	16	0	3	20
	Sorpr.	0	0	0	0	0	0	2	15	3	20
	UCI	0	0	1	0	0	0	0	0	55	56
	Total	44	23	17	13	18	12	20	15	97	259
Si	Desor.							0		1	1
	Sorpr.							1		0	1
	UCI							0		2	2
	Total							1		3	4

Hubo 3 pacientes (1,2%) de los 259 que no presentaron DIO que si recordaron algo desde que se durmió hasta que se despertó, por 1 pacientes (25%) de los que 4 que tuvieron DIO.

Respecto a lo peor de la intervención, sólo hubo una persona que manifestó tener recuerdos negativos (tanto a las 24 horas como a la semana). Los que 4 que tuvieron DIO no tuvieron recuerdos negativos.

6.6. FASE 1: SEVOFLUORANE versus DIO.

Se monitorizó la entropía en 263 pacientes, no observando diferencias estadísticamente significativas en sexo, grado de ASA, peso, talla, IMC y superficie corporal entre el grupo que se empleó Sevofluorane y el de no Sevofluorane, existiendo sólo en la edad (tablas 63 y 64).

Tabla 63: Distribución de mantenimiento con Sevofluorane según sexo y ASA en los pacientes con Entropía.

		No Sevofluorane			Si Sevofluorane			Total	Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Sexo	Hombre	91	68,9%	53,2%	80	61,1%	46,8%	171	p=0,181
	Mujer	41	31,1%	44,6%	51	38,9%	55,4%	92	
ASA	III	70	53,0%	50,7%	68	51,9%	49,3%	138	p=0,983
	IV	61	46,2%	49,6%	62	47,3%	50,4%	123	
	V	1	0,8%	50,0%	1	0,8%	50,0%	2	

Tabla 64: Estadísticos de tendencia central y dispersión de variables demográficas en función del Sevofluorane.

	Sevo.	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Edad	No	64,57	65,91	11,07	33,67	84,27	15,57	p<0,001
	Si	70,93	73,45	9,83	45,01	84,30	11,47	
Peso	No	73,53	74,00	12,17	49,00	109,00	17,00	p=0,653
	Si	74,56	74,00	11,84	50,00	123,00	16,00	
Talla	No	1,63	1,65	0,09	1,42	1,86	0,13	p=0,138
	Si	1,62	1,64	0,09	1,43	1,87	0,13	
IMC	No	27,54	27,32	4,00	18,50	38,62	5,75	p=0,060
	Si	28,46	28,31	3,88	21,53	45,73	5,45	
Superficie corporal	No	1,77	1,80	0,20	1,04	2,17	0,24	p=0,761
	Si	1,78	1,77	0,18	1,09	2,24	0,23	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución temporal (meses y día de la semana) ni en el carácter urgente o programado de la intervención. Si que las hubo en función de la hora. Se presentan los resultados en la tabla 65:

Tabla 65: Distribución sevofluorane según año, mes, día, hora de la cirugía y carácter urgente o programado.

		No sevofluorane			Si sevofluorane			Total	Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Año de cirugía	2010	120	90,9%	51,9%	111	84,7%	48,1%	231	p=0,126
	2011	12	9,1%	37,5%	20	15,3%	62,5%	32	
Mes de cirugía	Enero*	10	7,6%	35,7%	18	13,7%	64,3%	28	p=0,065
	Febrero*	2	1,5%	50,0%	2	1,5%	50,0%	4	
	Abril	5	3,8%	41,7%	7	5,3%	58,3%	12	
	Mayo	12	9,1%	40,0%	18	13,7%	60,0%	30	
	Junio	19	14,4%	55,9%	15	11,5%	44,1%	34	
	Julio	10	7,6%	47,6%	11	8,4%	52,4%	21	
	Agosto	4	3,0%	25,0%	12	9,2%	75,0%	16	
	Septiembre	16	12,1%	50,0%	16	12,2%	50,0%	32	
	Octubre	19	14,4%	67,9%	9	6,9%	32,1%	28	
	Noviembre	16	12,1%	50,0%	16	12,2%	50,0%	32	
	Diciembre	19	14,4%	73,1%	7	5,3%	26,9%	26	
Dia semana de cirugía	Domingo	1	0,8%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1	p=0,304
	Lunes	34	25,8%	57,6%	25	19,1%	42,4%	59	
	Martes	28	21,2%	46,7%	32	24,4%	53,3%	60	
	Miércoles	26	19,7%	44,1%	33	25,2%	55,9%	59	
	Jueves	27	20,5%	58,7%	19	14,5%	41,3%	46	
	Viernes	15	11,4%	40,5%	22	16,8%	59,5%	37	
	Sábado	1	0,8%	100,0%	0	0,0%	0,0%	1	
Diurna / Tarde-Noche	Diurna	111	84,1	53,4	97	74,0	46,6	208	p=0,045
	Tarde-Noche	21	15,9	38,2	34	26,0	61,8	55	
Urgencia / Programado	Programado	129	97,7%	50,4%	127	96,9%	49,6%	256	p=0,722
	Urgente	3	2,3%	42,9%	4	3,1%	57,1%	7	

*NOTA: Meses de 2011.

Tampoco se observaron diferencias en la duración de la cirugía, ni en el tiempo de clampaje ni el tiempo de bomba según el mantenimiento con Sevofluorane, tal y como recoge la tabla 66:

Tabla 66: Estadísticos centrales y dispersión de tiempos quirúrgicos y comorbilidades según Sevofluorane.

	Sevo.	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Duración cirugía	No	391,20	375,00	78,81	260,00	680,00	100,00	p=0,413
	Si	383,74	375,00	76,25	255,00	645,00	90,00	
Clampaje aorta	No	110,70	105,00	44,71	35,00	225,00	61,00	p=0,531
	Si	111,18	100,00	38,78	50,00	235,00	46,00	
CEC	No	143,88	135,00	50,99	55,00	280,00	74,00	p=0,390
	Si	146,81	135,00	44,50	63,00	285,00	49,00	
Número total comorbilidades	No	2,88	3,00	1,51	0,00	7,00	2,00	p=0,007
	Si	3,43	4,00	1,71	0,00	8,00	3,00	

Exceptuando la diabetes mellitus tipo II, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las comorbilidades entre el grupo con Sevofluorane y el grupo sin Sevofluorane (ver tabla 67 y 68):

Tabla 67: Distribución de Sevofluorane en función de todos los factores intrínsecos.

		No Sevofluorane			Si Sevofluorane			Total	Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Hipertensión	No	54	40,9%	58,1%	39	29,8%	41,9%	93	p=0,059
	Si	78	59,1%	45,9%	92	70,2%	54,1%	170	
DM tipo I	No	132	100,0%	50,2%	131	100,0%	49,8%	263	--
	Si	0	0,0%		0	0,0%		0	
DM tipo II	No	109	82,6%	55,3%	88	67,2%	44,7%	197	p=0,004
	Si	23	17,4%	34,8%	43	32,8%	65,2%	66	
Enf digestiva	No	115	87,1%	51,3%	109	83,2%	48,7%	224	p=0,372
	Si	17	12,9%	43,6%	22	16,8%	56,4%	39	
Enf reumatológica	No	125	94,7%	51,4%	118	90,1%	48,6%	243	p=0,158
	Si	7	5,3%	35,0%	13	9,9%	65,0%	20	
Neoplasia	No	120	90,9%	50,0%	120	91,6%	50,0%	240	p=0,842
	Si	12	9,1%	52,2%	11	8,4%	47,8%	23	
Dislipemia	No	71	53,8%	51,1%	68	51,9%	48,9%	139	p=0,760
	Si	61	46,2%	49,2%	63	48,1%	50,8%	124	
Enf tirodes	No	126	95,5%	51,4%	119	90,8%	48,6%	245	p=0,138
	Si	6	4,5%	33,3%	12	9,2%	66,7%	18	
Anemia	No	128	97,0%	51,0%	123	93,9%	49,0%	251	p=0,232
	Si	4	3,0%	33,3%	8	6,1%	66,7%	12	
Cardiopatía isquémica	No	76	57,6%	50,3%	75	57,3%	49,7%	151	p=0,958
	Si	56	42,4%	50,0%	56	42,7%	50,0%	112	
ACxFA	No	106	80,3%	52,7%	95	72,5%	47,3%	201	p=0,137
	Si	26	19,7%	41,9%	36	27,5%	58,1%	62	
Obesidad	No	97	73,5%	49,5%	99	75,6%	50,5%	196	p=0,698
	Si	35	26,5%	52,2%	32	24,4%	47,8%	67	
Alergias	No	127	96,2%	50,2%	126	96,2%	49,8%	253	p=0,990
	Si	5	3,8%	50,0%	5	3,8%	50,0%	10	
EPOC	No	114	86,4%	48,7%	120	91,6%	51,3%	234	p=0,175
	Si	18	13,6%	62,1%	11	8,4%	37,9%	29	
HBP	No	123	93,2%	51,0%	118	90,1%	49,0%	241	p=0,363
	Si	9	6,8%	40,9%	13	9,9%	59,1%	22	
Fumador	No	117	88,6%	50,9%	113	86,3%	49,1%	230	p=0,561
	Si	15	11,4%	45,5%	18	13,7%	54,5%	33	
IRC	No	130	98,5%	50,8%	126	96,2%	49,2%	256	p=0,246
	Si	2	1,5%	28,6%	5	3,8%	71,4%	7	
SAOS	No	126	95,5%	50,8%	122	93,1%	49,2%	248	p=0,416
	Si	6	4,5%	40,0%	9	6,9%	60,0%	15	

Tabla 68: Distribución del número de comorbilidades en función de todos los factores intrínsecos.

Número de comorbilidades	No sevofluorane			Si sevofluorane			Total	Valor p
	n	%col	%fil	n	%col	%fil		
0 comorbilidades	9	6,8%	56,3%	7	5,3%	43,8%	16	p=0,252
1 comorbilidad	15	11,4%	57,7%	11	8,4%	42,3%	26	
2 comorbilidades	28	21,2%	58,3%	20	15,3%	41,7%	48	
3 comorbilidades	36	27,3%	57,1%	27	20,6%	42,9%	63	
4 comorbilidades	25	18,9%	43,9%	32	24,4%	56,1%	57	
5 comorbilidades	14	10,6%	38,9%	22	16,8%	61,1%	36	
6 comorbilidades	4	3,0%	40,0%	6	4,6%	60,0%	10	
7 comorbilidades	1	0,8%	16,7%	5	3,8%	83,3%	6	
8 comorbilidades	0	0,0%	0,0%	1	0,8%	100,0%	1	

Se presentan a continuación los estadísticos para las variables que reflejaban las cifras de tensión arterial en función de la pertenencia o no al grupo Sevofluorane (ver tabla 69):

Tabla 69: Estadísticos centrales y dispersión cifras tensionales en función del Sevofluorane.

	Sevo.	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
TAS día previo	No	121,84	120,00	16,47	90,00	172,00	20,00	p=0,007
	Si	126,78	130,00	15,57	90,00	160,00	24,00	
TAD día previo	No	65,64	62,00	11,73	40,00	123,00	10,00	p=0,532
	Si	65,79	65,00	9,52	40,00	90,00	10,00	
TAM día previo	No	140,58	140,00	19,85	103,30	200,00	29,17	p=0,004
	Si	147,11	148,33	19,16	103,30	191,70	27,33	
TAS día cirugía	No	136,79	135,00	17,63	100,00	195,00	25,00	p=0,028
	Si	142,27	140,00	21,59	90,00	190,00	30,00	
TAD día cirugía	No	70,47	70,00	11,32	30,00	100,00	10,00	p=0,966
	Si	70,31	70,00	12,22	45,00	105,00	20,00	
TAM día cirugía	No	158,89	156,67	21,27	110,00	226,70	28,25	p=0,014
	Si	166,25	163,33	25,79	105,00	226,70	36,67	

En las siguientes figuras 40 - 43, se presentan los estadísticos para las variables que reflejaban los niveles de Entropía en función de la pertenencia o no al grupo Sevofluorane:

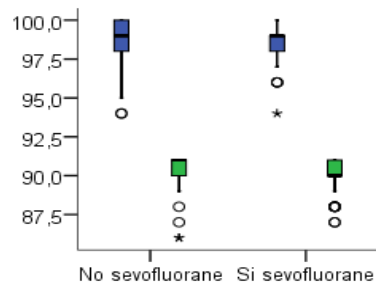


Figura 40: Entropía Awake según Sevoflurane

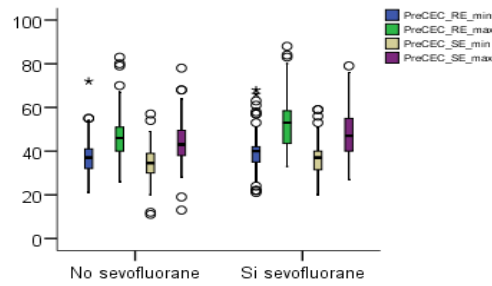


Figura 41: Entropía preCEC según Sevoflurane

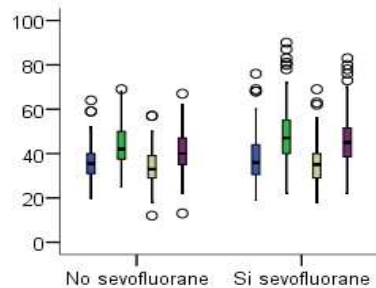


Figura 42: Entropía CEC según Sevoflurane

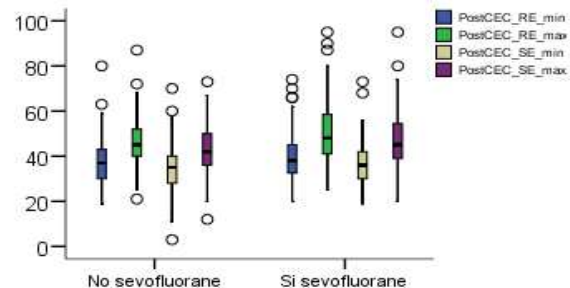


Figura 43: Entropía postCEC según Sevoflurane

En la siguiente tabla 70, se recogen los estadísticos para las variables que reflejaban los niveles de Entropía en función del Sevoflurane:

Tabla 70: Estadísticos centrales y dispersión valores de Entropía en función del Sevoflurane.

	Sevo.	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Awake_RE	No	98,86	99,00	1,08	94,00	100,00	2,00	p<0,001
	Si	98,51	99,00	0,92	94,00	100,00	1,00	
Awake_SE	No	90,40	91,00	0,96	86,00	91,00	1,00	p=0,001
	Si	90,09	90,00	0,93	87,00	91,00	1,00	
PreCEC_RE_min	No	37,34	37,00	7,64	21,00	72,00	9,00	p=0,029
	Si	39,25	40,00	8,22	21,00	68,00	7,00	
PreCEC_RE_max	No	47,24	46,00	10,04	26,00	83,00	11,00	p<0,001
	Si	52,18	53,00	10,64	33,00	88,00	16,00	
PreCEC_SE_min	No	34,86	34,50	7,09	11,00	57,00	9,00	p=0,063
	Si	36,48	37,00	7,03	20,00	59,00	9,00	
PreCEC_SE_max	No	44,11	43,00	9,23	13,00	78,00	12,00	p=0,002
	Si	48,10	47,00	10,20	27,00	79,00	15,00	
CEC_RE_min	No	35,89	35,50	8,35	20,00	64,00	9,00	p=0,187
	Si	38,25	36,00	10,36	19,00	76,00	14,00	
CEC_RE_max	No	43,95	42,00	9,39	25,00	69,00	13,00	p=0,004
	Si	48,23	47,00	12,31	22,00	90,00	15,00	
CEC_SE_min	No	33,73	33,00	7,79	12,00	57,00	10,00	p=0,241
	Si	35,50	35,00	8,80	18,00	69,00	11,00	
CEC_SE_max	No	40,76	40,00	8,87	13,00	67,00	12,00	p=0,001
	Si	45,35	45,00	11,41	22,00	83,00	14,00	
PostCEC_RE_min	No	37,68	37,00	10,05	19,00	80,00	13,00	p=0,237
	Si	39,37	38,00	11,09	20,00	74,00	13,00	
PostCEC_RE_max	No	45,61	45,00	10,45	21,00	87,00	12,00	p=0,018
	Si	49,60	48,00	12,90	25,00	95,00	18,00	
PostCEC_SE_min	No	34,83	35,00	9,87	3,00	70,00	12,00	p=0,213
	Si	36,46	36,00	9,71	19,00	73,00	12,00	
PostCEC_SE_max	No	42,55	42,00	10,03	12,00	73,00	14,00	p=0,020
	Si	46,17	45,00	11,88	20,00	95,00	16,00	

Al diferenciar los distintos valores de Entropía en los diferentes momentos quirúrgicos en función de que los valores estuvieran en rango o no, se obtuvieron los siguientes resultados (tabla 71):

Tabla 71: Distribución de los rangos adecuados o no en función del Sevofluorane

		No sevofluorane			Si sevofluorane			Total	Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Rango preCEC RE	No	89	67,4%	53,9%	76	58,0%	46,1%	165	p=0,115
	Si	43	32,6%	43,9%	55	42,0%	56,1%	98	
Rango preCEC SE	No	102	77,3%	52,0%	94	71,8%	48,0%	196	p=0,305
	Si	30	22,7%	44,8%	37	28,2%	55,2%	67	
Rango CEC RE	No	87	65,9%	47,3%	97	74,0%	52,7%	184	p=0,150
	Si	45	34,1%	57,0%	34	26,0%	43,0%	79	
Rango CEC SE	No	104	78,8%	50,0%	104	79,4%	50,0%	208	p=0,905
	Si	28	21,2%	50,9%	27	20,6%	49,1%	55	
Rango postCEC RE	No	85	64,4%	49,1%	88	67,2%	50,9%	173	p=0,635
	Si	47	35,6%	52,2%	43	32,8%	47,8%	90	
Rango postCEC SE	No	96	72,7%	49,7%	97	74,0%	50,3%	193	p=0,889
	Si	36	27,3%	51,4%	34	26,0%	48,6%	70	

En estos pacientes, aunque hubo mayor número de despertares intraoperatorios en pacientes que no fueron anestesiados con Sevofluorane que en los que se utilizó este halogenado, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, mostrando esta distribución en la siguiente tabla 72:

Tabla 72: Distribución de DIO en función de mantenimiento o no con Sevofluorane.

		No DIO			Si DIO			Total	RR (IC95%)* Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Sevofluorane	No	129	49,8	97,7	3	75,0	2,3 (0,5; 6,5)	132	2,98 (0,31; 28,25) p=0,318
	Si	130	50,2	99,2	1	25,0	0,8 (0,0; 4,2)	131	
	Total	259		98,5	4		1,5 (0,4; 3,8)	263	

6.6. FASE 2: ENTROPÍA versus DIO.

Se monitorizó la entropía en 263 (83,8%) de estos 314 pacientes, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en sexo, grado de ASA, edad, peso, talla, IMC y superficie corporal según monitorización de entropía, mostrando los valores en las tablas 73 y 74:

Tabla 73: Distribución de monitorización con entropía según sexo y ASA.

		No entropía			Si entropía			Total	Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Sexo	Hombre	30	58,8%	14,9%	171	65,0%	85,1%	201	p=0,399
	Mujer	21	41,2%	18,6%	92	35,0%	81,4%	113	
ASA	III	24	47,1%	14,8%	138	52,5%	85,2%	162	p=0,593
	IV	26	51,0%	17,4%	123	46,8%	82,6%	149	
	V	1	2,0%	33,3%	2	0,8%	66,7%	3	

Tabla 74: Estadísticos de tendencia central y dispersión de variables demográficas en función de la Entropía.

	Entrop.	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Edad	No	69,18	71,48	10,74	37,39	85,58	13,33	p=0,408
	Si	67,74	69,62	10,93	33,67	84,30	16,01	
Peso	No	71,99	70,00	12,16	48,00	105,00	17,00	p=0,290
	Si	74,04	74,00	12,00	49,00	123,00	17,00	
Talla	No	1,62	1,62	0,09	1,45	1,84	0,13	p=0,432
	Si	1,63	1,64	0,09	1,42	1,87	0,13	
IMC	No	27,44	27,43	3,94	20,69	41,33	4,13	p=0,306
	Si	28,00	27,72	3,96	18,50	45,73	5,63	
Superficie corporal	No	1,76	1,75	0,17	1,42	2,18	0,25	p=0,417
	Si	1,78	1,79	0,19	1,04	2,24	0,24	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución temporal (años, meses). Sin embargo sí que se obtuvo diferencias estadísticas según el día de la semana y en el carácter urgente o programado de la intervención de manera que los fines de semana y en la urgencia se monitorizaba menos la entropía. Además, se estuvo cerca de la significación estadística según el momento del día (tabla 75):

Tabla 75: Distribución de entropía según año, mes, día y hora de la cirugía y carácter urgente o programado.

		No entropía			Si entropía			Total	Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Año de cirugía	2010	46	90,2%	16,6%	231	87,8%	83,4%	277	p=0,632
	2011	5	9,8%	13,5%	32	12,2%	86,5%	37	
Mes de cirugía	Abril	3	5,9%	20,0%	12	4,6%	80,0%	15	p=0,507
	Mayo	3	5,9%	9,1%	30	11,4%	90,9%	33	
	Junio	8	15,7%	19,0%	34	12,9%	81,0%	42	
	Julio	10	19,6%	32,3%	21	8,0%	67,7%	31	
	Agosto	3	5,9%	15,8%	16	6,1%	84,2%	19	
	Septiembre	6	11,8%	15,8%	32	12,2%	84,2%	38	
	Octubre	5	9,8%	15,2%	28	10,6%	84,8%	33	
	Noviembre	5	9,8%	13,5%	32	12,2%	86,5%	37	
	Diciembre	3	5,9%	10,3%	26	9,9%	89,7%	29	
	Enero*	5	9,8%	15,2%	28	10,6%	84,8%	33	
	Febrero*	0	0,0%	0,0%	4	1,5%	100,0%	4	
Dia semana de cirugía	Domingo	1	2,0%	50,0%	1	0,4%	50,0%	2	p=0,005
	Lunes	10	19,6%	14,5%	59	22,4%	85,5%	69	
	Martes	3	5,9%	4,8%	60	22,8%	95,2%	63	
	Miércoles	10	19,6%	14,5%	59	22,4%	85,5%	69	
	Jueves	11	21,6%	19,3%	46	17,5%	80,7%	57	
	Viernes	14	27,5%	27,5%	37	14,1%	72,5%	51	
	Sábado	2	3,9%	66,7%	1	0,4%	33,3%	3	
Diurna / Tarde-Noche	Diurna	34	66,7%	14,0%	208	79,1%	86,0%	242	p=0,053
	Tarde-Noche	17	33,3%	23,6%	55	20,9%	76,4%	72	
Urgencia / Programado	Programado	41	80,4%	13,8%	256	97,3%	86,2%	297	p<0,001
	Urgente	10	19,6%	58,8%	7	2,7%	41,2%	17	

*NOTA: Meses del año 2011.

No se observaron diferencias en la duración de la cirugía, ni en el tiempo de clampaje, ni el tiempo de bomba y el número de comorbilidades según la monitorización con Entropía (tabla 76):

Tabla 76: Estadísticos centrales y dispersión tiempos quirúrgicos y comorbilidades en función de la Entropía.

	Entropía	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
Duración cirugía	No	377,45	360,00	87,00	270,00	690,00	110,00	p=0,191
	Si	387,48	375,00	77,49	255,00	680,00	100,00	
Clampaje aorta	No	105,04	95,00	41,22	55,00	251,00	49,00	p=0,254
	Si	110,94	102,00	41,78	35,00	235,00	56,00	
CEC	No	142,16	123,00	48,48	75,00	280,00	78,00	p=0,451
	Si	145,34	135,00	47,80	55,00	285,00	60,00	
Número total comorbilidades	No	2,78	3,00	1,92	0,00	8,00	3,00	p=0,074
	Si	3,15	3,00	1,64	0,00	8,00	2,00	

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las distintas comorbilidades en el grupo con Entropía y en el grupo sin Entropía (tabla 77):

Tabla 77: Distribución de entropía en función de todos los factores intrínsecos.

		No Entropía			Si Entropía			Total	Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Hipertensión	No	24	47,1%	20,5%	93	35,4%	79,5%	117	p=0,114
	Si	27	52,9%	13,7%	170	64,6%	86,3%	197	
DM tipo I	No	51	100,0%	16,2%	263	100,0%	83,8%	314	--
	Si	0	0,0%	--	0	0,0%	--	0	
DM tipo II	No	36	70,6%	15,5%	197	74,9%	84,5%	233	p=0,519
	Si	15	29,4%	18,5%	66	25,1%	81,5%	81	
Enf digestiva	No	44	86,3%	16,4%	224	85,2%	83,6%	268	p=0,838
	Si	7	13,7%	15,2%	39	14,8%	84,8%	46	
Enf reumatológica	No	44	86,3%	15,3%	243	92,4%	84,7%	287	p=0,154
	Si	7	13,7%	25,9%	20	7,6%	74,1%	27	
Neoplasia	No	50	98,0%	17,2%	240	91,3%	82,8%	290	p=0,095
	Si	1	2,0%	4,2%	23	8,7%	95,8%	24	
Dislipemia	No	32	62,7%	18,7%	139	52,9%	81,3%	171	p=0,194
	Si	19	37,3%	13,3%	124	47,1%	86,7%	143	
Enf tirodes	No	49	96,1%	16,7%	245	93,2%	83,3%	294	p=0,434
	Si	2	3,9%	10,0%	18	6,8%	90,0%	20	
Anemia	No	49	96,1%	16,3%	251	95,4%	83,7%	300	p=0,839
	Si	2	3,9%	14,3%	12	4,6%	85,7%	14	
Cardiopatía isquémica	No	32	62,7%	17,5%	151	57,4%	82,5%	183	p=0,480
	Si	19	37,3%	14,5%	112	42,6%	85,5%	131	
ACxFA	No	40	78,4%	16,6%	201	76,4%	83,4%	241	p=0,756
	Si	11	21,6%	15,1%	62	23,6%	84,9%	73	
Obesidad	No	42	82,4%	17,6%	196	74,5%	82,4%	238	p=0,232
	Si	9	17,6%	11,8%	67	25,5%	88,2%	76	
Alergias	No	47	92,2%	15,7%	253	96,2%	84,3%	300	p=0,201
	Si	4	7,8%	28,6%	10	3,8%	71,4%	14	
EPOC	No	45	88,2%	16,1%	234	89,0%	83,9%	279	p=0,878
	Si	6	11,8%	17,1%	29	11,0%	82,9%	35	
HBP	No	49	96,1%	16,9%	241	91,6%	83,1%	290	p=0,274
	Si	2	3,9%	8,3%	22	8,4%	91,7%	24	
Fumador	No	46	90,2%	16,7%	230	87,5%	83,3%	276	p=0,582
	Si	5	9,8%	13,2%	33	12,5%	86,8%	38	
IRC	No	47	92,2%	15,5%	256	97,3%	84,5%	303	p=0,065
	Si	4	7,8%	36,4%	7	2,7%	63,6%	11	
SAOS	No	49	96,1%	16,5%	248	94,3%	83,5%	297	p=0,607
	Si	2	3,9%	11,8%	15	5,7%	88,2%	17	

DM I: diabetes mellitus tipo I.

DM II: diabetes mellitus tipo II.

AC x FA: fibrilación auricular.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

HBP: hiperplasia benigna de próstata.

IRC: insuficiencia renal crónica.

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

Los valores de tensión arterial fueron ligeramente superiores en el grupo de Entropía, aunque sólo hubo significación estadística en la TAD el día de la cirugía (tabla 78):

Tabla 78: Estadísticos centrales y dispersión cifras tensionales en función de la Entropía.

	Entropía	Media	Mediana	DT	Min	Max	RI	Valor p
TAS día previo	No	120,59	120,00	14,85	100,00	170,00	20,00	p=0,065
	Si	124,30	120,00	16,19	90,00	172,00	30,00	
TAD día previo	No	63,29	60,00	7,44	50,00	80,00	10,00	p=0,142
	Si	65,71	65,00	10,67	40,00	123,00	10,00	
TAM día previo	No	139,69	138,33	19,06	113,33	202,00	23,33	p=0,091
	Si	143,83	140,00	19,75	103,33	200,00	32,67	
TAS día cirugía	No	133,29	135,00	20,14	98,00	200,00	20,00	p=0,053
	Si	139,52	137,00	19,86	90,00	195,00	25,00	
TAD día cirugía	No	67,04	65,00	9,95	50,00	100,00	10,00	p=0,025
	Si	70,39	70,00	11,75	30,00	105,00	18,00	
TAM día cirugía	No	155,38	155,00	24,35	110,67	233,33	30,00	p=0,077
	Si	162,56	158,33	23,87	105,00	226,67	31,67	

Hubo mayor incidencia de DIO en el grupo no monitorizado con Entropía, sin llegar estas diferencias a la significación estadística (ver tabla 79 - 82):

Tabla 79: Distribución de DIO en función de monitorización o no con Entropía.

		No DIO			Si DIO			Total	RR (IC95%)* Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Entropia	No	49	15,9	96,1	2	33,3	3,9 (0,5; 13,5)	51	2,58 (0,49; 13,7) p=0,252
	Si	259	84,1	98,5	4	66,7	1,5 (0,4; 3,8)	263	
	Total	318	100,0	98,1	6	100,0	1,9 (0,7; 4,1)	314	

Tabla 80: Distribución de DIO y monitorización o no con Entropía, según mantenimiento con Sevofluorane.

Sevofluorane NO		No DIO			Si DIO			Total	RR (IC95%)* Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Entropia	No	24	15,7	92,3	2	40,0	7,7 (0,9; 25,1)	26	3,38 (0,59; 19,27) p=0,149
	Si	129	84,3	97,7	3	60,0	2,3 (0,5; 6,5)	132	
	Total	153	100,0	96,8	5	100,0	3,2 (1,0; 7,2)	158	
Sevofluorane SI		No DIO			Si DIO			Total	RR (IC95%)* Valor p
		N	%col	%fil	n	%col	%fil		
Entropia	No	25	16,1	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 13,7)	25	-- p=0,661
	Si	130	83,9	99,2	1	100,0	0,8 (0,1; 4,2)	131	
	Total	155	100,0	99,4	1	100,0	0,6 (0,1; 3,5)	156	

Tabla 81: Distribución de DIO según valores de Entropía y Sevofluorane.

	No DIO			Si DIO			Total	Valor p
	n	%col	%fil	n	%col	%fil		
No entropía y No Sevofluorane	24	7,8%	92,3%	2	33,3%	7,7%	26	p=0,105
No entropía y Si Sevofluorane	25	8,1%	100,0%	0	0,0%	0,0%	25	
Si entropía y No Sevofluorane	129	41,9%	97,7%	3	50,0%	2,3%	132	
Si entropía y Si Sevofluorane	130	42,2%	99,2%	1	16,7%	0,8%	131	
Total	308		98,1%	6		1,9%	314	

Tabla 82: Distribución de DIO y mantenimiento con Sevofluorane, según monitorización o no con Entropía.

Entropía NO		No DIO			Si DIO			Total	RR (IC95%)* Valor p
		n	%col	%fil	n	%col	%fil		
Sevofluorane	No	24	49,0	92,3	2	100,0	7,7 (0,9; 25,1)	26	-- p=0,161
	Si	25	51,0	100,0	0	0,0	0,0 (0,0; 13,7)	25	
	Total	49	100,0	96,1	2	100,0	3,9 (0,5; 13,5)	51	
Entropía SI		No DIO			Si DIO			Total	RR (IC95%)* Valor p
		N	%col	%fil	n	%col	%fil		
Sevofluorane	No	129	49,8	97,7	3	75,0	2,3 (0,5; 6,5)	132	2,98 (0,31; 28,25) p=0,318
	Si	130	50,2	99,2	1	25,0	0,8 (0,1; 4,2)	131	
	Total	259	100,0	98,5	4	100,0	1,5 (0,4; 3,8)	263	

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN:

7.1. SOBRE EL TEMA DEL ESTUDIO.

El despertar intraoperatorio (DIO) es un problema de máxima actualidad en Anestesia^{299,300,301,302,303}, no sólo por las consecuencias deletéreas que conlleva para el paciente^{74, 75, 146} sino también por las implicaciones legales para el anestesiólogo^{147,304}.

Las consecuencias del DIO para los pacientes son muy variadas: unos pacientes relatan el suceso con indiferencia, como un hecho anecdótico; otros, sin embargo, experimentan angustia y ansiedad al relatar la experiencia vivida (bien sea auditiva, táctil o dolorosa) tal y como recogen los trabajos de Moerman y Schwender^{56, 57}.

Existen pacientes, que a pesar de no tener recuerdo del evento de DIO, en los días posteriores a la cirugía experimentan cuadros recurrentes de ansiedad y pesadillas, en relación con el suceso acaecido.

Los casos más graves pueden manifestarse como un “Trastorno de stress postraumático” (TEPT), en el que el paciente revive el episodio de DIO tanto durante el estado de vigilia como durante el sueño. En este cuadro se incluyen también alteraciones del ritmo del sueño, cuadros depresivos y anulación de todos los estímulos que el paciente asocia con el episodio de DIO. Aparece una desconfianza y rechazo aparentemente injustificados hacia todo el entorno sanitario (médicos, hospitales etc.)³⁰⁵ y principalmente ante la posibilidad de una nueva intervención quirúrgica^{77, 306, 307}.

Las secuelas psicológicas del DIO pueden ocurrir, según algunos autores, hasta en el 70% de los pacientes que sufrieron este fenómeno adverso^{1, 60, 77}. Sandin afirma que ese porcentaje puede ser hasta del 78%⁷⁴.

Es imprescindible que los pacientes reciban tratamiento psiquiátrico cuando los síntomas de ansiedad, pesadillas o stress postraumático se mantienen en el tiempo^{308, 309}.

No todas las experiencias de despertar intraoperatorio son iguales ni conllevan las mismas consecuencias: para el paciente y el anestesiólogo las más preocupantes son aquellas que se asocian con haber experimentado dolor durante la intervención, ya que la mayoría de los pacientes que experimentaron dolor sufren secuelas psicológicas, y la probabilidad de desarrollar un TEPT parece estar íntimamente relacionada con la experiencia previa de *dolor severo*^{78, 310}. Además, las cirugías de mayor duración y con pacientes más graves, parecen asociarse no sólo con una mayor incidencia de DIO sino también con una mayor probabilidad de desarrollar TEPT^{311, 312}. Otro factor que parece estar muy relacionado con la posibilidad de desarrollar TEPT es la administración de bloqueantes neuromusculares a los pacientes: tal y como afirma Sandin en su estudio publicado en el *Lancet* en el año 2000, un 78% de los pacientes que sufrieron DIO y que habían recibido relajantes neuromusculares sufrieron dolor y desarrollaron ansiedad o síntomas neuróticos, mientras que los pacientes que tuvieron DIO y no habían recibido relajantes neuromusculares no desarrollaron ninguno de esos síntomas⁷⁴.

Además, el DIO puede tener **consecuencias médico-legales**, como revela el análisis de los casos judiciales cerrados o con sentencia firme sin posibilidad de recurso de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA): en este análisis se confirmó que el DIO representa el 1'9% del total de 4183 fallos judiciales entre 1961 y 1995. Las mujeres afectadas fueron el triple que los hombres.

Estas consecuencias también se ven reflejadas en otros estudios, como el finlandés de *Ranta* (1997) donde se recogen las reclamaciones de compensación de daños secundarios a tratamientos médicos y que fueron presentadas entre 1987 y 1993: existieron cuatro casos de memoria o recuerdo consciente entre las 391 solicitudes referidas a la anestesia, de un total de 23363 demandas.

A pesar de la, afortunadamente, baja frecuencia de presentación del DIO en la actualidad (del 0'1% al 0'2% para todas las cirugías realizadas bajo anestesia general), su aparición es un motivo de preocupación significativa en los pacientes: ante una intervención quirúrgica con anestesia general, hasta un 54% de los pacientes manifiestan su temor a estar conscientes durante la anestesia.

Los principales estudios sobre la incidencia del DIO en los últimos años han sido realizados por Sandin en Suecia⁷⁴, Myles⁷⁵ en Australia y Sebel⁸⁰ en Estados Unidos. Estos estudios cifran la incidencia de DIO en un 0,16%, 0,1% y 0,13% respectivamente. Son estudios realizados para todo tipo de cirugías realizadas bajo anestesia general, es decir, nos proporciona una incidencia del DIO global. Estas incidencias pueden parecernos poco relevantes, pero si consideramos – como afirma Sebel en su estudio – que en Estados Unidos se realizan más de 20 millones de anestesias generales al año, esto implica que sólo en ese país se producen más de 26000 casos de DIO anuales⁸⁰. No debemos olvidar tampoco los estudios multicéntricos realizados por Pollard³¹³, en Estados Unidos, y por Pandit³⁰² en Reino Unido: estos estudios publicados en 2007 y 2013 respectivamente recogen una incidencia de DIO menor que los estudios precedentes (aproximadamente de 1 caso por cada 15000 anestesias generales realizadas, lo que supondría una incidencia de DIO del 0,0067%). Avidan, en un editorial del “*British Journal of Anaesthesia*”, reflexiona sobre estos nuevos datos, alegando que tal vez puedan deberse a que los datos se recogieron entrevistando a los anesthesiólogos y no a los pacientes (como es el caso del estudio de Pandit) o a que la recogida de datos se efectuó promovida por el Departamento de Calidad Asistencial del Sureste de los Estados Unidos (estudio de Pollard) y que por lo tanto se extremaron las medidas para evitar los eventos de DIO³⁰³.

El DIO es, a menudo, la consecuencia de una escasa profundidad en la técnica anestésica empleada o de la utilización de fármacos anestésicos en dosis menores a las realmente requeridas por el paciente^{50, 58, 313}. Así mismo existen una serie de factores que condicionan su aparición, bien relacionados con el paciente (sexo, edad, consumo de drogas, alcohol o psicofármacos, vía aérea difícil, tolerancia a los fármacos administrados etc.), con el tipo de intervención quirúrgica (urgente en paciente, politraumatizado, cirugía cardíaca, anestesia obstétrica o procedimientos en neonatos y niños menores de 5 años) o con la técnica anestésica (inhalatoria, intravenosa total, empleo de relajantes neuromusculares, utilización de óxido nitroso, anestesia combinada o escasa profundidad anestésica). Tal y como afirma Hargrove existen casos de pacientes con DIO en los que no se pudo identificar una causa predisponente (hasta el 2,5% en algunos estudios realizados⁸¹) e incluso reclamaciones fraudulentas (hasta el 2,5% en algunas series de casos de DIO⁸¹).

Es labor del anestesiólogo prever estas posibles causas y tomar las medidas adecuadas para prevenir la aparición de este fenómeno.

La incidencia de DIO varía en dependencia del tipo de cirugía a la que se somete el paciente. En el adulto, a pesar de que la incidencia global de DIO para todas las cirugías realizadas bajo anestesia general se considera que es de un 0,1 – 0,2%, esta incidencia se eleva considerablemente según sea el tipo de intervención realizada: así pues en la cirugía obstétrica, principalmente en la cesárea realizada de urgencia, el DIO puede darse hasta en un 0,9 – 1% de los casos^{94, 109, 314}; en el paciente politraumatizado esta incidencia de aparición oscila entre un 11 – 43%^{94, 99, 315}, en dependencia de los

trabajos consultados y en la cirugía cardíaca encontramos cifras de DIO de entre un 1 – 23%^{100,101, 102, 316}.

Debido a la alta variabilidad en los datos referidos en los estudios realizados en cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, decidimos centrar nuestro trabajo en este particular, ya que los resultados de los estudios disponibles no sólo son heterogéneos en la incidencias de DIO recogidas, sino que también lo son respecto a las técnicas anestésicas utilizadas.

La elevada incidencia de DIO en este grupo se debe a dos factores fundamentales:

6. A la técnica anestésica utilizada en cirugía cardíaca: basada en la administración de altas dosis de opioides y bajas dosis de hipnóticos, para obtener la mayor estabilidad hemodinámica posible^{317, 100}.
7. Al periodo de bypass: durante este tiempo los anestésicos inhalatorios sufren un gran aclaramiento y los fármacos intravenosos son diluidos en un mayor volumen de distribución. Además benzodiacepinas y opiáceos sufren captación por el oxigenador^{101, 102}.

Además, este subgrupo de pacientes parecen ser especialmente susceptibles al desarrollo de un TEPT, tal y como describieron Blacher³⁵ y Sefotein³¹⁸ entre otros.

No hemos encontrado en la literatura estudios previos que reflejen la incidencia de DIO con la técnica anestésica que utilizamos en nuestro estudio.

Como fármaco inductor de la anestesia utilizamos Etomidato, a una dosis de 0,2-0,4 mg/ kg. administrado de modo intravenoso. El mantenimiento de la anestesia general lo realizamos empleando una perfusión continua de Midazolam (0,08 – 0,25 mg/kg/h),

Cisatracurio (0,06 -0,18 mg/kg/h) y Remifentanilo (0,25 – 1 µg/kg/min., para una tensión arterial sistólica entre 90 – 120 mmHg). En uno de los grupos se añadió como agente inhalatorio el Sevofluorane (CAM 0'7-1) y en el otro grupo la anestesia se realizó como hemos descrito pero sin Sevofluorane. Se estudió la incidencia de DIO en cada uno de los grupos y se determinó si una técnica anestésica es superior a la otra.

En la bibliografía únicamente hemos encontrado un artículo que intenta determinar si el uso de Sevofluorane en la cirugía cardíaca disminuye la incidencia de DIO frente al no usarlo, pero a nuestro juicio, sus deficiencias metodológicas no nos permiten extraer conclusiones al respecto³¹⁹.

Además, en nuestro estudio monitorizamos la profundidad hipnótica de los pacientes, mediante el uso sistemático de la Entropía (S/5 Entropy Module, Datex-Ohmeda, Helsinki), con el objetivo de determinar si su uso protocolizado constituye una medida eficaz en la prevención del DIO. En la literatura únicamente hemos encontrado un estudio que incluye la Entropía en la monitorización de 66 pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, pero los objetivos del estudio no eran comparar dos técnicas anestésicas, sino correlacionar los valores de profundidad hipnótica obtenidos mediante Bispectral Index (BIS) y Entropía³²⁰.

7.2. SOBRE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

El tamaño muestral corregido para nuestra población finita de 400 pacientes (pacientes intervenidos por el Servicio de Cirugía Cardíaca del H.U. Miguel Servet anualmente) fue de 258 pacientes y se repartió en dos grupos aleatorios de 129 pacientes

cada uno, en dependencia de la técnica anestésica elegida según el criterio del anestesiólogo que participó en cada cirugía (“Sevofluorane si / Sevofluorane no”).

Se recogieron los datos de 336 pacientes que fueron intervenidos del 19 de abril de 2010 al 2 de febrero de 2011, siendo controlados y analizados el 100%. La cifra de pacientes es necesariamente elevada debido a la baja frecuencia de aparición del fenómeno a estudio (DIO). En comparación con nuestro estudio, la muestra utilizada por Celebioğlu³¹⁹ nos parece claramente insuficiente para determinar si Sevorane disminuye la incidencia de DIO en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC.

7.3. SOBRE LA POBLACIÓN ANALIZADA Y EL DIO.

La población analizada en nuestro estudio fue de 314 pacientes, tras excluir del mismo aquellos pacientes que no cumplían los criterios de inclusión. Al igual que Sebel, excluimos de nuestro estudio los pacientes fallecidos y aquellos que cursaron con deterioro cognitivo postCEC⁸⁰. Nos diferenciamos del estudio de Dowd, en que nosotros no contamos como criterio de inclusión la extubación del paciente en menos de 6 horas postcirugía (“Fast-track cardiac anesthesia”)¹⁴⁸.

Realizamos una recogida exhaustiva de datos demográficos, quirúrgicos, enfermedades concomitantes y monitorización de los pacientes que formaron nuestra población a estudio (314 pacientes) para poder correlacionarlos con la aparición del fenómeno a estudio (DIO). Así mismo, se realizó una entrevista clínica a todos los pacientes a las 24 horas de la intervención y a los 7 días de la misma con el objetivo de detectar posibles casos de DIO. Se despertaron intraoperatoriamente un total de 6 pacientes de toda muestra (314 pacientes), lo que nos da una incidencia global de DIO

del 1,91%, comparable con los estudios publicados para DIO en cirugía cardiaca con circulación extracorpórea por Phillips et al.³¹⁷ y Ranta et al.³²²

7.3.1. DATOS DEMOGRÁFICOS:

La recogida de datos demográficos en nuestro estudio fue realizada minuciosamente, ya que ello nos permitiría posteriormente poder correlacionarlos con el DIO. En la bibliografía existente los datos demográficos recogidos por los distintos autores son muy escasa, prácticamente inexistente. Sólo Sebel et al.⁸⁰ en 2004, Pollard et al.³¹³ en 2007 y Errando et al.¹³⁵ en el 2008, realizan una recogida más pormenorizada, detallando aspectos tan relevantes como el estado físico de los pacientes estudiados según la clasificación ASA (ver “clasificación ASA” en “Anexos”) y correlacionándolo con la incidencia de DIO. Sus estudios hacen únicamente referencia a la incidencia del DIO en la población global, no en una población concreta como es el caso de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea.

Los escasos estudios publicados sobre DIO en cirugía cardiaca como son los de Phillips et al.³¹⁷ y Dowd et al.¹⁴⁸, no analizan los datos demográficos recogidos de sus pacientes, con lo cual no podemos en este subgrupo de pacientes establecer unos factores de riesgo que nos permitan identificar a aquellos más susceptibles de presentar DIO. Ranta et al.³¹⁶ y más recientemente los de Wang et al.¹⁰⁰ y Celebioğlu et al.³¹⁹, analizan la relación existente entre las variables sexo, edad y peso y el fenómeno a estudio. Los datos demográficos que se correlacionan con un mayor riesgo de presentar este efecto adverso están referidos a la población general, tal y como recogen los artículos citados

de Errando et al.¹³⁵, Pollard et al.³¹³ y Sebel et al.⁸⁰ y revisiones como las de Ghoneim et al.⁹³ y la de Nunes et al.³¹⁵

Nuestro trabajo recoge los datos de todos los pacientes en cuanto a las variables ASA, sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y superficie corporal (S) se refiere, para demostrar si alguno de estos parámetros se asociaba con un aumento del riesgo de presentar DIO.

Además, en nuestro estudio, todos los datos están recogidos por el observador principal lo que dota a nuestro trabajo de un mayor rigor, por evitar sesgos de interpretación en algunos parámetros (como por ejemplo el ASA).

1. ASA.

Respecto al grado ASA de nuestra población a estudio debemos decir que la mayoría de los pacientes eran ASA III y ASA IV (un 51,6% y un 47,5% respectivamente). Solamente un 1% de los pacientes eran ASA V. Es lógica esta distribución, ya que la mayor parte de los pacientes que se intervienen de cirugía cardiaca llegan a la intervención con un grado de afectación mayor de su estado físico que el que presentan pacientes de cirugía programada por causas distintas a la afección cardiaca. Así pues, los pacientes de este grupo tienen alto riesgo quirúrgico y por lo tanto un mayor riesgo de DIO que otras series de pacientes^{93, 100, 315}.

En nuestro trabajo no detectamos diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de sufrir este fenómeno adverso en dependencia del grado de riesgo quirúrgico de nuestra población a estudio. No existen estudios previos de DIO en

cirugía cardíaca que estimen si en pacientes de alto riesgo quirúrgico, la incidencia de DIO es mayor en pacientes ASA III, ASA IV o ASA V.

2. EDAD Y SEXO:

Nuestro estudio coincide con los estudios de Wang et al.¹⁰⁰ y Celebioğlu et al.³¹⁹ al afirmar que la edad y el sexo del paciente no influyen en la aparición de DIO en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea. Estos datos no coinciden con los obtenidos por Ranta et al., ya que este autor afirma que la incidencia de DIO en cirugía cardíaca es mayor en pacientes jóvenes³²². Nuestros resultados tampoco coinciden con los publicados para la población quirúrgica general, en los que existen discrepancias en dependencia de los estudios consultados^{80, 135, 315, 313, 321}.

3. PESO:

Coincidimos con Wang et al.¹⁰⁰ al afirmar que, en la población de nuestro estudio, el peso no influye en la aparición de DIO. En su revisión publicada en “*Anesthesia Analgesia*” en 2009, Ghoneim concluye de igual modo para la población quirúrgica general⁹³.

4. TALLA, ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y SUPERFICIE.

Las variables “talla”, “índice de masa corporal” (IMC) y “superficie” (S) tampoco han sido analizadas con anterioridad por otros autores. El análisis estadístico de las mismas en nuestro trabajo revela que no influyen en la aparición de DIO.

7.3.2. DATOS QUIRÚRGICOS:

1. MOTIVO DE LA INTERVENCIÓN Y TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA.

La mayor parte de los estudios de DIO en cirugía cardiaca no distinguen entre las distintas causas que motivan la intervención, como sucede con el estudio de Ranta et al. de 1996³²².

El estudio de Celebioğlu et al. discrimina diferentes motivos de cirugía (bypass coronario, recambio de válvula mitral , recambio de válvula aórtica y reparación de Tetralogía de Fallot). Posteriormente, se limitan a describir los casos de DIO presentados, pero sin correlacionarlos con la causa de la intervención³¹⁹. Del mismo modo Phillips et al.³¹⁷ y Dowd et al.¹⁴⁸ agrupan todos los casos intervenidos en cirugía tipo bypass coronario, cirugía valvular, combinaciones de los dos tipos anteriores y otros tipos de intervención, pero sin correlacionarlos después con la probabilidad de padecer el efecto adverso al que nos referimos.

Mención aparte merece el estudio de Wang et al: comparan tres tipos de cirugía (bypass coronario con CEC, bypass coronario sin CEC y reparaciones del tabique cardiaco o recambio valvular), con pacientes intervenidos en dos hospitales distintos y

con cirujanos y anestesiólogos diferentes. Concluyen que el periodo de circulación extracorpórea no parece influir sobre la incidencia de DIO en los pacientes intervenidos de bypass coronario y que el tipo de cirugía tampoco afecta a dicha incidencia¹⁰⁰.

No hemos encontrado en la bibliografía una recogida tan detallada de los datos quirúrgicos de la muestra como la realizada en nuestro trabajo. En él, describimos como posibles causas de intervención las siguientes: comunicación interauricular (CIA), dilatación de raíz aórtica, disección aórtica, endocarditis, enfermedad coronaria, estenosis aórtica, estenosis mitral, insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral, miocardiopatía dilatada (MCD), tumor auricular y enfermedades de la válvula tricúspide. Además, detallamos en cada caso el tipo de intervención realizada, pudiendo ésta ser: bypass único, doble, triple, cuádruple o quíntuple; anillo valvular, Bentall, bioprótesis aórtica, bioprótesis mitral, cierre de defecto, prótesis aórtica, prótesis mitral, resección, trasplante cardíaco (Tx cardíaco), prótesis tricuspídea y reparación valvular. Se presentaron un total de 433 motivos quirúrgicos en el periodo estudiado, ya que hubo pacientes que se intervinieron por más de una causa (por ejemplo: doble bypass más prótesis aórtica). Se realizaron un total de 403 procedimientos quirúrgicos en los 314 pacientes de nuestra muestra, siendo el motivo de intervención más frecuente la enfermedad coronaria y recogiendo en este subgrupo la mayor incidencia de despertar intraoperatorio.

Ranta et al. sugieren en su trabajo publicado en el *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* en 1996 que los pacientes sometidos a trasplante cardíaco constituyen un grupo de especial riesgo de DIO. Esto se debe a que, por su función cardíaca extremadamente comprometida, en muchas ocasiones los anestesiólogos

infradosificamos los fármacos que administramos. Además, los pacientes con fallo cardiaco terminal pueden carecer de la respuesta hiperdinámica que presentan otros pacientes ante estímulos nociceptivos³²². En nuestro trabajo no se produjeron casos de DIO entre los pacientes a los que se les realizó trasplante cardiaco.

2. DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE LAS CIRUGÍAS.

2.1. AÑO 2010 / 2011, DIAS DE LA SEMANA Y MESES.

En nuestro estudio no se han observado diferencias estadísticamente significativas en la distribución temporal (años, meses y días de la semana) del DIO. No existen estudios previos al respecto.

2.2. CIRUGÍA DIURNA VERSUS CIRUGÍA NOCTURNA.

Errando et al.¹³⁵ en su estudio sobre DIO en la población española distribuye las cirugías en “diurnas” o “nocturnas” en dependencia del horario en que fueron realizadas. En nuestro trabajo, agrupamos las intervenciones en “diurnas” (cuando la cirugía se realizó entre las 8:00 y las 14:59 horas) y en cirugía de “tarde-noche” (cuando la cirugía se realizó entre las 15:00 y las 7:59 horas).

En nuestro estudio no observamos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de DIO en dependencia de si la intervención tuvo lugar por el “día” o por la “tarde-noche”, al contrario de lo que afirman Errando et al. en su trabajo ya que estos autores sí que encontraron una incidencia de DIO mayor en

aquellas intervenciones realizadas por la noche¹³⁵. Hay que puntualizar que los pacientes de nuestro estudio, intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC en horario de “tarde-noche” tienen casi 2 veces más probabilidad de sufrir un DIO que los intervenidos en horario “diurno” (Riesgo relativo (RR) = 1,68).

2.3. CIRUGÍA PROGRAMADA VERSUS CIRUGÍA URGENTE.

Sí que observamos diferencias estadísticamente significativas respecto al carácter programado o urgente de la intervención y la aparición de DIO: la cirugía cardíaca realizada de urgencia se correlaciona en nuestro estudio con una mayor probabilidad de sufrir DIO ($p = 0,002$). Es un dato esperable, aunque no confirmado para la cirugía cardíaca por ningún estudio previo. Basándonos en los trabajos de Serfontein et al.³¹⁸ podemos afirmar que en este subgrupo de pacientes (cirugía cardíaca más carácter urgente de la misma) se aúnan dos factores de riesgo de despertar intraoperatorio: el riesgo inherente por el tipo de cirugía y el carácter urgente de la misma. El carácter urgente de la intervención puede conducirnos a una infradosificación de los fármacos administrados por la mayor inestabilidad hemodinámica de este tipo de pacientes o bien por errores a la hora de administrar los mismos (fallos en las conexiones de bombas y sistemas de infusión- mucho más frecuentes en la cirugía de urgencia - por no comprobar, en ocasiones, el correcto funcionamiento de todos los sistemas).

2.4. TIEMPOS QUIRÚRGICOS TOTALES, DE CLAMPAJE Y DE C.E.C.

En nuestra muestra de 314 pacientes no se observaron diferencias en la presentación del DIO cuando analizamos los tiempos totales de duración de la cirugía, los tiempos de clampaje aórtico y los periodos de circulación extracorpórea (CEC), coincidiendo por lo tanto con los resultados del estudio de Celebioğlu et al.³¹⁹, aunque en nuestro estudio el tiempo quirúrgico total tiende a la significación estadística ($p = 0,072$).

Otros autores recogen los datos referentes a los tiempos quirúrgicos totales, de clampaje aórtico y CEC, pero sin correlacionarlos con el DIO. Hacen referencia a ellos como simples datos demográficos^{317, 148, 322}.

7.3.3. COMORBILIDADES.

No hemos encontrado en la literatura estudios previos, referentes a la cirugía cardiaca, que correlacionen las comorbilidades de los pacientes con la probabilidad de sufrir un DIO. Los únicos datos “indirectos” que encontramos, hacen a la referencia a la población general: concretamente Sebel et al. señalan que los pacientes con un mayor riesgo en la escala ASA (ASA III – V) y sometidos a cirugía mayor presentan un aumento del riesgo de sufrir DIO⁸⁰. Años más tarde, Orser et al. y Nunes et al. añaden a la afirmación realizada por Sebel et al. que los pacientes en tratamiento con antihipertensivos y betabloqueantes pueden estar expuestos a una infradosificación de fármacos (con el objetivo de evitar la hipotensión intraquirúrgica) y esto favorecer la

aparición de DIO^{73, 315}. Errando et al. también describen la hipotensión intraquirúrgica mantenida como una causa de DIO¹³⁵.

Ghoneim et al.⁹³ señalan que los pacientes obesos no tienen más riesgo de sufrir DIO, contradiciendo así estudios previos^{94, 95}.

En nuestro trabajo analizamos la incidencia de DIO y su correlación con 18 tipos de comorbilidades, siendo las más frecuentemente presentadas la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia (DLP) y la cardiopatía isquémica. Los 314 pacientes de nuestra muestra presentaron una media de 3,1 comorbilidades por paciente. Hubo 21 pacientes que no presentaron ninguna comorbilidad.

En nuestro estudio, los pacientes con DIO no tuvieron significativamente mayor número de comorbilidades que los que no presentaron DIO. Esta afirmación no contradice los trabajos de Sebel et al.⁸⁰, ya que el hecho de presentar un número mayor de comorbilidades no implica necesariamente una gradación más elevada en la escala ASA.

Los pacientes con *diabetes mellitus tipo II* (DM II) presentaron una mayor incidencia de DIO ($p = 0,021$), así como los pacientes con antecedentes personales de *anemia* ($p < 0,001$).

No encontramos un aumento de la incidencia de DIO en los pacientes que eran hipertensos (contradiciendo así estudios previos^{73, 135, 315}) ni en los obesos (al igual que Ghoneim et al.⁹³).

7.3.4. MONITORIZACIÓN.

1. DE LAS CIFRAS TENSIONALES.

En nuestro estudio el investigador principal recogió las cifras tensionales de todos los pacientes del día previo a la cirugía y la primera medida al entrar a quirófano, con el objeto de relacionarlas con la probabilidad de presentar o no DIO. En nuestro trabajo, el antecedente personal “hipertensión arterial” no guarda relación con un aumento del riesgo de sufrir DIO; sin embargo los pacientes que presentaron DIO presentaron unas cifras tensionales más altas que los que no padecieron este fenómeno adverso siendo – en algunos casos – estadísticamente significativas estas diferencias.

Así pues, aunque el antecedente “hipertensión arterial” no se correlaciona en nuestro estudio con un aumento de la incidencia de DIO, los pacientes que presentaron unas cifras tensionales más elevadas - tanto el día previo a la cirugía como el de la cirugía – se despertaron más intraquirúrgicamente. Por lo tanto, podemos afirmar que nuestro estudio coincide con los de otros autores que afirman que la hipertensión arterial podría ser un factor de riesgo a tener en cuenta a la hora de presentar un DIO^{73, 315}.

2. DEL SEVOFLUORANE.

Los pacientes de nuestro estudio recibieron Sevofluorane como agente hipnótico durante la fase de mantenimiento de la anestesia general, según el criterio del anestesiólogo que realizaba dicha anestesia. Se monitorizó la concentración alveolar mínima (CAM) de dicho gas en todos los pacientes que lo recibieron y los pacientes fueron asignados al grupo “anestesia usando Sevofluorane” cuando la CAM del gas

inhhalado se correspondió con los valores prefijados por distintos autores en dependencia de la edad de dichos pacientes, tal y como recoge la “*Tabla 2*” del apartado “*Material y métodos*” (CAM 0,7 – 1).

La incidencia de DIO en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (CEC) que fueron anestesiados usando Sevoflurane fue de 0,6% y la incidencia de DIO en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC que fueron anestesiados sin Sevoflurane fue de 3,2%. En los casos en los que realizamos una anestesia balanceada con Sevoflurane, nuestros resultados se aproximan a los obtenidos por Dowd et al. en estudios previos¹⁴⁸ y son mejores que los obtenidos por Ranta et al. y Phillips et al. en sus trabajos^{322, 317}.

Aunque hubo mayor número de despertares intraoperatorios en los pacientes anestesiados con la técnica que no incluyó el Sevoflurane que en los que sí se incluyó este halogenado, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,103$).

Sin embargo, los pacientes que se anestesiaron sin utilizar Sevoflurane, tienen 5 veces más probabilidades de sufrir un DIO que los que se anestesiaron utilizando Sevoflurane (Riesgo relativo (RR) = 4,94).

3. DE LA ENTROPÍA.

La profundidad hipnótica de los pacientes se monitorizó mediante el monitor de Entropía (*GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI*)^{137, 145}. La monitorización o no de los pacientes se realizó según el criterio del anestesiólogo que realizaba dicha anestesia general.

El investigador principal recogió los valores de Entropía de respuesta (RE) y de Entropía de estado (SE) máximos y mínimos de entre todos los registrados para cada

paciente, cuando éste se encontraba despierto (RE y SE “awake”), antes de la circulación extracorpórea (RE y SE “preCEC”), durante la circulación extracorpórea (RE y SE “CEC”) y tras la misma (RE y SE “postCEC”). El objetivo de una recogida tan detallada de información era poder correlacionar los valores monitorizados por encima del rango recomendado (rango recomendado: 40 – 60) con un aumento de la probabilidad de sufrir un DIO.

Se monitorizaron las cifras de Entropía de 263 pacientes, y de estos pacientes monitorizados solamente 4 sufrieron un DIO. Es decir, un 1,5% de todos los pacientes monitorizados con Entropía tuvieron DIO. Esta cifra puede parecernos muy elevada, sobre todo si la comparamos con estudios previos en los que se monitorizó la profundidad hipnótica de los pacientes para disminuir la aparición de DIO³²³. Sin embargo, aunque es cierto que es elevada, en tres de los cuatro casos que presentaron DIO, el monitor de Entropía detectó unos valores anormalmente elevados y que condicionaron que el anestesiólogo responsable profundizara más la anestesia general (hasta que los valores de Entropía regresaron al rango recomendado para evitar DIO). De este modo, ninguno de los pacientes que sufrieron este efecto adverso lo vivió con angustia ni prolongadamente, lo que evitó posiblemente el desarrollo de un futuro Trastorno de Stress Postraumático (TEPT). En el análisis estadístico de estos datos, podemos encontrar diferencias estadísticamente significativas en los valores “RE preCEC max” y “SE preCEC max” al comparar los casos monitorizados en los que no se produjo DIO con los que sí se produjo. Esta significación estadística coincide con los momentos en los que los anestesiólogos detectaron una elevación anormal de las cifras de Entropía y se produjo el DIO de esos pacientes.

Por lo tanto, podemos afirmar que la Entropía es un método eficaz en la detección del DIO en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

7.3.5. ENTREVISTA POSTOPERATORIA.

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron entrevistados a las 24 horas de la cirugía y a los 7 días de la misma, con el objetivo de detectar la existencia de DIO en estos pacientes. La entrevista fue, en todos los casos, realizada por el investigador principal.

La importancia de realizar esta entrevista en dos ocasiones viene reflejada en los trabajos de numerosos autores, como son Nordström et al.³²⁴, Sandin et al.⁷⁴ y Sebel et al.⁸⁰. Sandin et al. y Sebel et al. afirman en sus publicaciones que hasta un 30% de los casos de DIO se detectan en la entrevista tardía y que, posiblemente, esa cifra pueda llegar a ser en ocasiones hasta del 50%^{74, 80}. Otros autores como Dowd et al. y Wang et al. realizan una única entrevista y sólo realizan una segunda a los casos detectados de DIO^{148, 100}. A nuestro parecer con la realización de una única entrevista (como es el caso de autores como Ranta et al., Phillips et al. y Celebioğlu et al.^{322, 317, 319}) o de realizar una segunda entrevista sólo a los casos de DIO detectados^{100, 148}, corremos el riesgo de infradiagnosticar los casos de DIO que realmente se han producido^{74, 80}. Por eso, en nuestro protocolo, incluimos dos entrevistas seriadas, tal y como aconsejan los autores citados. Al igual que todos ellos, nuestra entrevista es la modificada de Brice et al.²⁹⁴.

A nuestro parecer las preguntas más importantes en el contexto del estudio que estamos realizando son la pregunta número 3 (“¿Recuerda algo desde que se durmió hasta que se despertó?”) y la pregunta número 4 (“¿Soñó durante la intervención?”). La pregunta número tres nos serviría para detectar la existencia de DIO y la número 4 para saber si el paciente soñó o no durante la intervención. La interpretación de los sueños es controvertida dentro del contexto del DIO^{325, 50, 80, 324, 326, 294}, aunque los últimos artículos publicados los consideran fenómenos diferentes¹³⁷. Se desconoce su

trascendencia clínica¹³⁵. En nuestro estudio soñaron 6 pacientes (1,9%), cifra que se sitúa en el rango inferior de lo obtenido por otros autores^{294, 134, 327, 80, 135, 325}.

En nuestro estudio, la concordancia entre las respuestas fue muy alta en los dos momentos en que se realizó la envista clínica: no hubo discrepancias entre los pacientes que manifestaron haberse despertado intraquirúrgicamente en la primera entrevista y la segunda. Lo mismo ocurrió con aquellos pacientes que manifestaron haber soñado durante la intervención. En este aspecto, nuestro trabajo difiere de los de Sandin et al. y Sebel et al. , ya que todos los casos de DIO fueron detectados en la primera entrevista (a las 24 horas de la cirugía) y corroborados en la entrevista posterior (a los 7 días)^{74, 80}.

7.4. FASE I Y DIO.

En la "Fase I" de nuestro trabajo se estudió que *"en la cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea, no existen diferencias en la incidencia del despertar intraoperatorio entre los pacientes que fueron anestesiados usando la técnica que incluye Sevofluorane, y los del grupo en los que no se utilizó Sevofluorane, monitorizándoseles a todos ellos la profundidad hipnótica mediante Entropía"* ("Hipótesis 1"). Se estudió también *"si existe relación entre la aparición de despertar intraoperatorio y variables intrínsecas al paciente"* y *"si existe relación entre la aparición de despertar intraoperatorio y variables extrínsecas al paciente"*.

De los 314 pacientes que cumplían los criterios de inclusión en nuestro estudio excluimos los 51 pacientes cuya profundidad hipnótica no se monitorizó con Entropía.

Los 263 pacientes restantes se dividieron en dos grupos: “grupo A” (pacientes en los que se utilizó Sevoflurane en el mantenimiento de la anestesia general) y “grupo B” (pacientes en los que no se utilizó el Sevoflurane en el mantenimiento de la anestesia general). El “grupo A” constó de 131 pacientes y el “grupo B” de 132 pacientes.

El efecto adverso DIO se presentó en 4 de los 263 pacientes de la “Fase 1” (incidencia de DIO = 1,5%). De estos 4 pacientes, 1 pertenecía al “grupo A” (incidencia de DIO en el “grupo A” = 0,76%) y 3 pacientes pertenecían al “grupo B” (incidencia de DIO en el “grupo B” = 2,27%).

7.4.1. CARACTERÍSTICAS DEL “GRUPO A” Y “GRUPO B”, MONITORIZACIÓN Y ENTREVISTA POSTOPERATORIA.

El “grupo A” y el “grupo B” resultaron ser homogéneos en su composición en lo que a los *datos demográficos* de los 263 pacientes se refiere: en ambos grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución de las variables “sexo”, “grado de riesgo ASA”, “peso”, “talla”, “índice de masa corporal” (IMC) y “superficie corporal” (S). Sin embargo, los pacientes del “grupo A” fueron de más edad que los del “grupo B” ($p < 0,001$). Ambos grupos fueron homogéneos en su composición en lo que respecta a los *datos quirúrgicos* y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución temporal (año de intervención, meses y días de la semana) ni en el carácter programado o urgente de las cirugías. El número de pacientes intervenidos por la tarde-noche fue significativamente mayor en el “grupo A” que en el “grupo B” ($p = 0,045$). De igual modo, el “grupo A” y el “grupo B” fueron homogéneos en cuanto a la duración de las intervenciones, tiempos de clampaje aórtico

y tiempos de circulación extracorpórea (CEC). Respecto a las *comorbilidades* hay que puntualizar que la diabetes mellitus tipo II (DM II) fue el único factor intrínseco que estuvo significativamente más presente en el “grupo A” que en el “grupo B” ($p = 0,004$). Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a la *monitorización* se refiere.

En nuestro estudio el investigador principal registró las cifras tensionales de todos los pacientes del “grupo A” y del “grupo B” el día previo a la cirugía y la primera medida tensional al entrar a quirófano, con el objeto de relacionarlas con la probabilidad de presentar o no DIO.

En nuestro trabajo se registraron las cifras de Entropía para todos los pacientes del “grupo A” y del “grupo B”. Con el objeto de relacionarlas con un aumento en la probabilidad de sufrir un DIO, categorizamos la recogida de datos de Entropía como sigue:

- a) Entropía “en rango”: incluyó los valores de Entropía de estado (SE) y de respuesta (RE) de todos aquellos pacientes que se mantuvieron en los límites recomendados por el fabricante del monitor de Entropía (rango recomendado de Entropía: 40 – 60) tanto en la fase de cirugía antes de entrar en CEC, como en la de CEC, como postCEC.
- b) Entropía “fuera de rango”: incluyó los valores de Entropía de estado (SE) y de respuesta (RE) de todos aquellos pacientes que se mantuvieron en algún momento por encima o por debajo de los límites recomendados por el fabricante del monitor de Entropía (es decir, Entropía > 60 o Entropía < 40) bien en la fase de cirugía antes de entrar en CEC, como en la de CEC, como postCEC.

Todos los pacientes de nuestra “Fase I” fueron entrevistados por el investigador principal a las 24 horas de la intervención y 7 días después de la misma para detectar los casos de DIO que se produjeron.

7.4.2. DESPERTAR INTRAOPERATORIO (DIO).

El objetivo principal de nuestro trabajo fue determinar si una de las dos técnicas anestésicas utilizadas, por el Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario Miguel Servet en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC y con monitorización de la profundidad hipnótica mediante Entropía, era superior a la otra a la hora de prevenir la aparición de DIO en los pacientes.

El único estudio que hemos encontrado en la literatura que podría ser comparable con el nuestro es el de Celebioğlu et al.³¹⁹. No hemos encontrado trabajos previos que estudien si el Sevofluorane condiciona la incidencia de presentar o no un DIO en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea. Otros autores, cuantifican la incidencia de DIO en este tipo de intervenciones, pero el mantenimiento que realizan de la anestesia general es diferente del nuestro^{100, 148, 317, 322}. Además, el objetivo de los estudios de Ranta et al.³²², Dowd et al.¹⁴⁸ y Phillips et al.³¹⁷ no es demostrar la superioridad de una técnica anestésica frente a otra a la hora de evitar el DIO, sino estimar la incidencia del DIO en cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, utilizando diferentes técnicas anestésicas en cada estudio.

Solamente Wang et al., además de estudiar la incidencia de DIO en sus pacientes, afirman que el tipo de cirugía cardíaca realizada no influye en la presentación del DIO¹⁰⁰.

Los datos obtenidos en la “Fase I” de nuestro estudio, respecto a la incidencia de DIO, podríamos estructurarlos del siguiente modo:

1. Datos demográficos y DIO.
2. Datos quirúrgicos y DIO.
3. Comorbilidades y DIO.
4. Monitorización y DIO.
5. Entrevista postoperatoria.

1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y DIO.

En la “Fase I” de nuestro estudio (263 pacientes) no detectamos diferencias estadísticamente significativas respecto a las variables “sexo”, “grado ASA” de los pacientes, “edad”, “ peso”, “ talla”, “ índice de masa corporal” (IMC) y “superficie corporal” (S) y a la aparición de DIO. Nuestros hallazgos coinciden con los de Wang et al. y Celebioğlu et al., que afirman en sus trabajos que las variables “peso”, “ edad” y “sexo” no influyen en la presentación de este fenómeno adverso^{100, 319}. Discrepamos con el estudio de Ranta et al., ya que estos autores defienden que la incidencia de DIO en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca es mayor en los pacientes más jóvenes³²². Debemos añadir que, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre el sexo de los pacientes y la aparición de DIO, en nuestro estudio estimamos que los

varones tienen 1,61 veces más probabilidades que las mujeres de sufrir este efecto adverso (RR = 1,61).

Para la población general, el riesgo de presentar DIO es más elevado en los pacientes de alto riesgo anestésico (ASA III, IV y V)⁸⁰. En cirugía cardíaca no existen trabajos previos que estimen si en pacientes de alto riesgo en la clasificación ASA (ASA III, IV o V) la incidencia de DIO es mayor en alguno de los citados subgrupos que en los otros. En nuestro trabajo no detectamos diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de sufrir este fenómeno adverso en dependencia del grado de riesgo ASA de nuestros pacientes, aunque determinamos que los pacientes ASA IV presentaban 3,37 veces más probabilidades de sufrir un DIO que los pacientes ASA III (RR = 3,37).

No hemos hallado estudios previos que estimen la influencia de las variables “talla”, “IMC” y “S” en la aparición de DIO, referidos a pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea. A la vista de los resultados obtenidos en nuestro trabajo, no consideramos que influyan en la aparición del DIO.

2. DATOS QUIRÚRGICOS Y DIO.

La causa más frecuente de cirugía entre los 263 pacientes de la “Fase 1” de nuestro estudio fue la enfermedad coronaria, presentando la cirugía de bypass coronario el mayor número de casos de DIO.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la distribución temporal de las intervenciones realizadas (años, meses y días de la semana) y la

presentación del fenómeno a estudio. Tampoco se observó más incidencia de DIO en dependencia del momento de realización de la intervención (“día” versus “tarde-noche”), al contrario de lo expuesto en el trabajo de Errando et al. que encontraron una mayor incidencia de DIO en aquellas cirugías que tuvieron lugar por la noche¹³⁵.

Sí que observamos diferencias estadísticamente significativas respecto al carácter programado o urgente de la intervención y la aparición de DIO: la cirugía cardíaca realizada de urgencia se correlaciona en nuestro estudio con una mayor probabilidad de sufrir DIO ($p = 0,005$). Además, según los resultados de nuestro estudio, se puede afirmar que los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC realizada de modo urgente y con monitorización de la profundidad hipnótica mediante Entropía tienen 12,2 veces más probabilidad de sufrir DIO que los pacientes intervenidos de misma cirugía pero realizada de modo programado. Estos datos podrían justificarse por aunar este tipo de intervenciones varios de los factores de riesgo de DIO en cirugía cardíaca, detallados por Serfontein et al. en el *Current Opinion in Anaesthesiology*.³¹⁸

La duración de la cirugía sí que influye en la aparición de DIO: según nuestro estudio los pacientes con intervenciones de mayor duración presentaron más incidencia de DIO, siendo este resultado estadísticamente significativo ($p = 0,033$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los tiempos de clampaje aórtico y de CEC y la aparición de DIO. Este hallazgo difiere de los obtenidos por Celebioğlu et al.³¹⁹, que afirman que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tiempos (quirúrgico total, clampaje aórtico y CEC) y la presentación de despertar intraoperatorio.

3. COMORBILIDADES Y DIO.

En la “Fase I” de nuestro estudio, los pacientes que sufrieron DIO no presentaron un número significativamente mayor de comorbilidades que los pacientes que no presentaron este efecto adverso. Además, exceptuando la diabetes mellitus tipo II (DM II) y la anemia, el resto de factores intrínsecos fueron homogéneos en ambos grupos. *La DM II y la anemia fueron los únicos factores intrínsecos que se correlacionaron con un aumento de la incidencia de DIO ($p = 0,021$ y $p = 0,049$, respectivamente)).* Los pacientes con DM II presentaron 8,95 veces más probabilidad de sufrir un DIO que los que no eran DM II ($RR = 8,95$) y los pacientes con anemia tuvieron casi 7 veces más probabilidad de presentar DIO que los no anémicos ($RR = 6,97$).

No hemos encontrado estudios previos de despertar intraoperatorio en cirugía cardíaca en los que se estudie la relación de factores intrínsecos al paciente con la aparición o no de este fenómeno.

Aunque en nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el resto de comorbilidades estudiadas y la aparición del DIO en los pacientes incluidos en la “Fase I” de nuestro estudio, es obligado exponer que algunos de estos factores intrínsecos sí que se encuentran más presentes en los pacientes que sufrieron el fenómeno adverso. Así pues, los pacientes *hipertensos* presentan 1,64 veces más probabilidad de sufrir DIO que los normotensos ($RR = 1,64$). De igual modo, los pacientes con *dislipemia* (DLP) entre sus antecedentes presentaron 3,36 veces más probabilidad de sufrir DIO que los que no presentaban DLP ($RR = 3,36$). El antecedente personal de *cardiopatía isquémica* se asocia con una probabilidad 4 veces mayor de

presentar DIO (RR = 4,04) . Otros factores intrínsecos que se asociaron con una mayor probabilidad de DIO fueron la *obesidad*, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*EPOC*) y la hiperplasia benigna de próstata (*HBP*) (RR = 1,02; RR = 2,69 y RR = 3,65 respectivamente).

4. MONITORIZACIÓN Y DIO.

A los 263 pacientes que constituyeron la “Fase I” de nuestro estudio se les monitorizaron los siguientes parámetros, con el objetivo de determinar su relación con la aparición del DIO:

- 4.1. Tensión arterial.
- 4.2. Sevofluorane.
- 4.3. Entropía.

No hemos encontrado en la literatura trabajos previos que estudien la relación entre las cifras tensionales o las cifras de Entropía y la aparición de DIO en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC. Sí que se ha estudiado previamente la relación entre el uso de Sevofluorane y la incidencia de DIO en este tipo de pacientes³¹⁹.

4.1.CIFRAS TENSIONALES.

El investigador principal recogió las cifras tensionales de todos los pacientes tanto el día previo a la intervención como en el momento de entrar a quirófano, con el objeto de estudiar su posible relación con la aparición de DIO. Se comprobó que las cifras

tensionales fueron mayores en el grupo de pacientes que presentó DIO, llegando en algunos casos estos valores casi a la significación estadística.

4.2.SEVOFLUORANE.

El estudio de Celebioğlu et al. afirma que el uso de Sevofluorane disminuye la incidencia de DIO en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC ($p < 0,05$)³¹⁹, aunque exponen que se necesitan estudios con mayor número de pacientes para confirmar esta afirmación (su población a estudio incluyó 59 pacientes).

Con nuestro trabajo pretendemos contribuir a clarificar esta afirmación. Nuestra población en la “Fase I” fue de 263 pacientes, que distribuimos en dos grupos:

- “Grupo A”: 131 pacientes, en los que utilizamos la técnica anestésica que incluía el Sevofluorane.
- “Grupo B”: 132 pacientes, en los que utilizamos la técnica anestésica que no incluía el Sevofluorane.

Aunque en nuestro estudio hubo un mayor número de DIO entre los pacientes que fueron anestesiados con la técnica que no incluía Sevofluorane (3 casos de los 132 pacientes que pertenecían a este grupo: el “grupo B”), las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas.

Por lo tanto nuestro estudio no confirma los hallazgos publicados por Celebioğlu et al³¹⁹, aunque sí que observamos que los pacientes que fueron anestesiados con la técnica que no incluía Sevofluorane (“grupo B”), presentaban casi 3 veces más de probabilidad de sufrir DIO que los pacientes que fueron anestesiados utilizando Sevofluorane (“grupo A”) (RR = 2,98).

La incidencia de DIO en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (CEC) y cuya profundidad hipnótica se monitorizó mediante Entropía, que fueron anestesiados usando Sevofluorane (“grupo A”) fue de 0,76%.

La incidencia de DIO en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC y cuya profundidad hipnótica se monitorizó mediante Entropía, que fueron anestesiados sin Sevofluorane (“grupo B”) fue de 2,27%. En los casos en los que realizamos una anestesia balanceada con Sevofluorane, nuestros resultados se aproximan a los obtenidos por Dowd et al. en estudios previos¹⁴⁸ y son mejores que los obtenidos por Ranta et al. y Phillips et al. en sus trabajos^{322, 317}.

4.3.CIFRAS DE ENTROPÍA.

En la “Fase I” de nuestro estudio se monitorizó la profundidad hipnótica de todos los pacientes mediante el monitor de Entropía (*GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI*)^{137, 145}. Posteriormente, se categorizó la recogida de datos de Entropía para todos los pacientes del “grupo A” y del “grupo B”, de tal modo que consideramos que los valores de Entropía estaban “en rango” si se ajustaban a los límites recomendados por el fabricante del monitor (Entropía entre 40 – 60) y consideramos que los valores de Entropía estaban “fuera de rango” si en algún momento dichos valores estuvieron por encima o por debajo de los límites recomendados (Entropía > 60 o Entropía < 40). La categorización de los datos de Entropía se realizó para poder correlacionar dichos valores con la posibilidad de sufrir un DIO.

De los 263 pacientes que pertenecieron a la “Fase I” de nuestro estudio, 4 de ellos presentaron un DIO (un 1,5%). Todos los pacientes que presentaron DIO presentaron

valores de Entropía “fuera de rango”, pero a pesar de esto no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Hay que detallar que en tres de los cuatro casos que presentaron DIO, el monitor de Entropía registró unos valores “por encima de rango” anormalmente elevados y que condicionaron que en el momento de su registro el anestesiólogo responsable profundizase la anestesia general administrada, hasta que dicho valores de Entropía retornaron al rango recomendado por el fabricante.

En el análisis estadístico de estos datos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores “RE preCEC max” y “SE preCEC max” al comparar los casos monitorizados en los que no se produjo DIO con los que sí se produjo. Esta significación estadística coincide con los momentos en los que los anestesiólogos detectaron una elevación anormal de las cifras de Entropía y se produjo el DIO de esos pacientes.

Por lo tanto, podemos afirmar que la Entropía es un *método eficaz* en la detección del DIO en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

5. ENTREVISTA POSTOPERATORIA.

Todos los pacientes de nuestra “Fase I” fueron entrevistados por el investigador principal a las 24 horas de la intervención y 7 días después de la misma. La concordancia entre las respuestas obtenidas en los dos momentos fue muy alta (Índice kappa = 0,746 – 1). No se detectaron casos de DIO en la entrevista tardía que no se hubiesen detectado ya en la primera entrevista, al contrario de lo que sucedía en los estudios de Sandin et al.⁷⁴ y Sebel et al.⁸⁰ en los que hasta un 30% - 50% de los casos de

DIO se diagnosticaron con la entrevista tardía. Tampoco tuvimos ningún caso de DIO descubierto en la entrevista realizada a las 24 horas que fuese negado en la entrevista efectuada 7 días más tarde.

Ninguno de los pacientes que sufrió DIO lo vivió con angustia ni prolongadamente, lo que evitó posiblemente el desarrollo de un futuro Trastorno de Stress Postraumático (TEPT). Probablemente, la rápida actuación del anestesiólogo, profundizando la anestesia general en los casos en que el monitor de Entropía registró cifras anormalmente elevadas (“por encima de rango”) contribuyó a que la experiencia de DIO no se prolongara en el tiempo y se evitaron las consecuencias negativas que, en muchas ocasiones, conlleva este fenómeno.

7.5. FASE II Y DIO.

En la “Fase II” de nuestro trabajo se estudió que *“en la cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea, no existen diferencias en la incidencia de despertar intraoperatorio entre los pacientes que fueron monitorizados mediante Entropía y los que no fueron monitorizados con Entropía”* (“Hipótesis 2”). Se estudio también *“si existe relación entre la aparición de despertar intraoperatorio y variables intrínsecas al paciente”* y *“si existe relación entre la aparición de despertar intraoperatorio y variables extrínsecas al paciente”*.

Para ello dividimos los 314 pacientes que cumplían los criterios de inclusión de nuestro estudio en dos grupos: el “grupo C” (lo formaron los 263 pacientes cuya profundidad hipnótica se monitorizó mediante Entropía) y el “grupo D” (lo formaron los 51 pacientes cuya profundidad hipnótica no fue monitorizada).

El efecto adverso DIO se presentó en 6 de los 314 pacientes de la “Fase II” (incidencia de DIO = 1,9%). De estos 6 pacientes, 4 pertenecían al “grupo C” (incidencia de DIO en el “grupo C” = 1,5%) y 2 pacientes pertenecían al “grupo D” (incidencia de DIO en el “grupo D” = 3,9%).

7.5.1. CARACTERÍSTICAS DEL “GRUPO C” Y “GRUPO D”, MONITORIZACIÓN Y ENTREVISTA POSTOPERATORIA.

El “grupo C” y el “grupo D” fueron homogéneos en cuantos a las *variables demográficas* (“sexo”, “grado de riesgo ASA”, “peso”, “talla”, “IMC”, “S” y “edad”) se refiere. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la *distribución temporal* (años, meses). Sin embargo sí que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en dependencia del día de la semana en que se operaba y en el carácter urgente o programado de la intervención de manera que los fines de semana y en las intervenciones urgentes se monitorizó menos la entropía. Además, se estuvo cerca de la significación estadística ($p = 0,053$) según el momento del día en que se desarrollo la intervención (por la “tarde-noche” tendió a monitorizarse menos).

El “grupo C” y el “grupo D” fueron homogéneos en los tiempos quirúrgicos, de clampaje aórtico y de CEC. Así mismo la distribución de las comorbilidades (factores intrínsecos) fue homogénea en ambos grupos.

En nuestro estudio el investigador principal registró las cifras tensionales de todos los pacientes del “grupo C” y del “grupo D” el día previo a la cirugía y la primera medida tensional al entrar a quirófano, con el objeto de relacionarlas con la probabilidad

de presentar o no DIO. Los valores de tensión arterial fueron ligeramente superiores en el “grupo C” (263 pacientes monitorizados con Entropía), aunque sólo hubo significación estadística en las cifras de tensión arterial diastólica (TAD) del día de la cirugía.

En nuestro trabajo se registraron las cifras de Entropía para todos los pacientes del “grupo C” y categorizamos dicha recogida de datos como sigue: consideramos que los valores de Entropía estaban “en rango” si se ajustaban a los límites recomendados por el fabricante del monitor (Entropía entre 40 – 60) y consideramos que los valores de Entropía estaban “fuera de rango” si en algún momento dichos valores estuvieron por encima o por debajo de los límites recomendados (Entropía > 60 o Entropía < 40). La categorización de los datos de Entropía se realizó para poder correlacionar dichos valores con la posibilidad de sufrir un DIO.

Todos los pacientes de nuestra “Fase II” fueron entrevistados por el investigador principal a las 24 horas de la intervención y 7 días después de la misma para detectar los casos de DIO que se produjeron.

7.5.2. DESPERTAR INTRAOPERATORIO (DIO).

El objetivo de la “Fase II” de nuestro estudio era determinar si la monitorización de la profundidad hipnótica mediante Entropía, en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC, influía en la incidencia del DIO en este tipo de pacientes.

No hemos encontrado en la literatura estudios previos sobre la monitorización de la profundidad hipnótica mediante Entropía en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo CEC, y su repercusión en la incidencia de DIO en este tipo de pacientes.

En nuestro trabajo, 6 de los 314 pacientes de la “Fase II” sufrieron un DIO (incidencia de DIO = 1,9%). De estos 6 pacientes, 4 pertenecían al “grupo C” (incidencia de DIO en el “grupo C” = 1,5%) y 2 pacientes pertenecían al “grupo D” (incidencia de DIO en el “grupo D” = 3,9%). Aunque la incidencia de despertar intraoperatorio fue mayor en el “grupo D”, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,252$). Hay que señalar que, a pesar de estos resultados, los pacientes del “grupo D” (no monitorizados con Entropía) presentaron 2,58 veces más probabilidad de presentar un DIO que los del “grupo C” (monitorizados con Entropía).

Los datos obtenidos en la “Fase II” de nuestro estudio, respecto a la incidencia de DIO, podríamos estructurarlos del siguiente modo:

1. Datos demográficos y DIO.
2. Datos quirúrgicos y DIO.
3. Comorbilidades (factores intrínsecos) y DIO.
4. Monitorización y DIO.
5. Entrevista postoperatoria.

Los datos demográficos, quirúrgicos, factores intrínsecos, entrevista postoperatoria y la parte de monitorización que corresponde con el registro de las cifras tensionales de todos los pacientes de esta “Fase II” se han detallado en el apartado “7.3. Sobre la

población analizada y el DIO” de nuestra “Discusión”: en la “Fase II” de nuestro estudio las variables intrínsecas “anemia” y “diabetes mellitus tipo II” estuvieron significativamente más presentes en el grupo de pacientes que sufrió despertar intraoperatorio. Las “cifras tensionales” fueron mayores en el grupo que sufrió despertar intraoperatorio, siendo - en algunos casos – estadísticamente significativas estas diferencias. De igual modo, los pacientes que se intervinieron de urgencia presentaron significativamente más DIO que los que se operaron de forma programada. La concordancia entre las respuestas de la entrevista postoperatoria realizada a las 24 horas de la intervención y la realizada 7 días después fue muy alta (Índice kappa = 0,76 – 1).

Expondremos en este apartado “Fase II y DIO” únicamente los resultados obtenidos analizando los pacientes de los “grupos C” y “grupo D”, en dependencia de si se utilizó Sevoflurane o no se utilizó en el mantenimiento de la anestesia general y la eficacia de la monitorización con Entropía en la prevención del DIO.

1. ENTROPÍA, SEVOFLUORANE Y DIO.

En la “Fase II” dividimos la población de nuestro estudio (314 pacientes) en dos grupos en dependencia de si se monitorizó o no su profundidad hipnótica con Entropía (“grupo C” y “grupo D”).

El “grupo C” (263 pacientes monitorizados con Entropía) incluyó 131 pacientes cuya anestesia general se realizó utilizando Sevoflurane y 132 pacientes en los que no se utilizó Sevoflurane para el mantenimiento de la anestesia general. De estos

pacientes, presentaron DIO 1 paciente de los 131 (con Sevofluorane y con Entropía) y 3 pacientes de los 132 (sin Sevofluorane y con Entropía).

El “grupo D” (51 pacientes a los que no se monitorizó la profundidad hipnótica con Entropía) incluyó 25 pacientes en los que se mantuvo la anestesia general utilizando Sevofluorane y 26 pacientes en los que no se usó Sevofluorane en el mantenimiento de la anestesia general. De estos pacientes únicamente presentaron DIO 2 pacientes de los 26 (sin Sevofluorane y sin Entropía).

En los pacientes cuya profundidad hipnótica se monitorizó con Entropía (“Fase I” de nuestro estudio) el no utilizar Sevofluorane en el mantenimiento de la anestesia general condicionó una probabilidad casi 3 veces mayor de sufrir DIO que en los pacientes que sí se utilizó Sevofluorane (RR = 2,98). Por este motivo, nos parece obligado el estudio de la influencia que el uso o no de Sevofluorane puede tener en los pacientes monitorizados o no con Entropía y la aparición del DIO.

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la utilización o no de Sevofluorane, la monitorización o no de la Entropía y la aparición de DIO ($p = 0,105$), tal y como recoge la “*Tabla 81*” del apartado “*Resultados*”. Sin embargo los pacientes que fueron anestesiados sin utilizar el Sevofluorane y cuya profundidad hipnótica no se monitorizó con Entropía presentaron 3,38 veces más probabilidad de sufrir DIO que los pacientes que se anestesiaron sin utilizar Sevofluorane y cuya profundidad hipnótica fue monitorizada con Entropía (RR = 3,38) – ver “*Tabla 80*” del apartado “*Resultados*”. De igual modo los pacientes monitorizados con Entropía y en cuya anestesia general no se utilizó Sevofluorane presentan casi 3 veces más probabilidad de sufrir un DIO que aquellos pacientes

monitorizados con Entropía y en cuya anestesia general se empleó Sevofluorane (RR = 2,98) – ver “Tabla 82” del apartado “Resultados”. No hemos encontrado en la literatura trabajos previos que estudien la influencia de la utilización o no de Sevofluorane y la monitorización o no de la Entropía en la aparición de DIO.

2. EFICACIA DE LA MONITORIZACIÓN CON ENTROPÍA EN LA PREVENCIÓN DEL DIO.

En nuestro estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la monitorización o no de la profundidad hipnótica mediante Entropía y la aparición de despertar intraoperatorio. Sin embargo, los pacientes cuya profundidad hipnótica no fue monitorizada con Entropía presentaron casi 3 veces más probabilidad de sufrir este efecto adverso (RR = 2,58).

Además, todos los casos de DIO monitorizados mediante Entropía (4 pacientes), presentaron valores “fuera de rango”, y en tres de esos cuatro casos, el monitor de Entropía registró unos valores “por encima de rango” anormalmente elevados. El análisis estadístico de estos datos, confirmó la existencia de diferencias estadísticamente significativas en los valores “RE preCEC max” y “SE preCEC max” al comparar los casos monitorizados en los que no se produjo DIO con los que sí se produjo. Esta significación estadística coincide con los momentos en los que los anestesiólogos detectaron una elevación anormal de las cifras de Entropía y se produjo el DIO de esos pacientes.

La entrevista postoperatoria confirmó que en los 3 pacientes con DIO y valores de Entropía “por encima de rango” en el “RE preCEC max” y “SE preCEC max”, el

despertar intraoperatorio probablemente tuvo lugar antes de entrar en circulación extracorpórea, tal y como han descrito previamente otros autores¹⁰⁰.

Por lo tanto, podríamos afirmar que en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, la monitorización de la profundidad hipnótica mediante Entropía es un método eficaz en la detección del DIO.

8. CONCLUSIONES

8 . CONCLUSIONES:

1. Aunque en nuestro estudio sobre “Cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea y con monitorización de la profundidad hipnótica mediante Entropía”, encontramos una mayor incidencia de despertar intraoperatorio en los pacientes del grupo que fueron anestesiados sin utilizar Sevofluorane, las diferencias en la incidencia del despertar intraoperatorio entre los pacientes del grupo que fueron anestesiados usando la técnica que incluye Sevofluorane, y los del grupo en los que no se utilizó Sevofluorane no fueron estadísticamente significativas.
2. Aunque en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de despertar intraoperatorio entre los pacientes cuya profundidad hipnótica fue monitorizada mediante Entropía y entre los que no fueron monitorizados con Entropía, la incidencia de despertar intraoperatorio fue mayor en el grupo en que no se monitorizó la profundidad hipnótica mediante Entropía.
3. Las variables intrínsecas “anemia” y “diabetes mellitus tipo II” estuvieron significativamente más presentes en el grupo de pacientes que sufrió despertar intraoperatorio. Las “cifras tensionales” fueron mayores en el grupo que sufrió despertar intraoperatorio, tendiendo estas diferencias - en algunos casos - a la significación estadística.

4. La variable extrínseca “carácter programado versus carácter urgente de la intervención” fue estadísticamente significativa, respecto a la presencia de despertar intraoperatorio , siendo este fenómeno adverso significativamente más presente en las cirugías que se realizaron de urgencia.

Los pacientes que sufrieron despertar intraoperatorio tuvieron cirugías de mayor duración, siendo la variable extrínseca “tiempo quirúrgico total” estadísticamente significativa en la “Fase I” de nuestro estudio y tendiendo a la significación estadística en la “Fase II” de nuestro estudio.

9. ANEXOS

ANEXO 1: ABREVIATURAS.

AC x FA: fibrilación auricular.

CEC: circulación extracorpórea.

DIO: despertar intraoperatorio.

DM I: diabetes mellitus tipo I.

DM II: diabetes mellitus tipo II.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

HBP: hiperplasia benigna de próstata.

IRC: insuficiencia renal crónica.

Máx: valor máximo registrado.

Min: valor mínimo registrado.

PostCEC: después de circulación extracorpórea.

PreCEC: antes de circulación extracorpórea.

RE: Entropía de respuesta.

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

SE: Entropía de estado.

TEPT: Trastorno de stress postraumático.

ANEXO 2: TABLA ACCESS DE RECOGIDA DE DATOS.

FORMULARIO DIO									
Id: <input type="text" value="Nuev"/>		NHC: <input type="text"/>		SEXO: <input type="text"/>					
NACIMIENTO: <input type="text"/>		FECHA IQ: <input type="text"/>		ASA: <input type="text"/>					
PESO: <input type="text"/>		TALLA: <input type="text" value="0"/>		SUPERFICIE: <input type="text" value="0"/>					
Facultativo: <input type="text"/>				CL_AO(min): <input type="text"/>		CEC(min): <input type="text"/>			
MOT1IQ: <input type="text"/>		IQ 1: <input type="text"/>		URGENCIA <input type="checkbox"/>		QUIRÓFANO: <input type="text"/>		HORA INCIO: <input type="text"/>	
<input type="text"/>		<input type="text"/>				HORA FIN: <input type="text"/>			
<input type="text"/>		<input type="text"/>							
<input type="text"/>		<input type="text"/>							
TAS DIA PREVIO: <input type="text"/>		TAS IQ: <input type="text"/>							
TAD DIA PREVIO: <input type="text"/>		TAD IQ: <input type="text"/>							
HTA <input type="checkbox"/>	DM II <input type="checkbox"/>	AUTO/REUMA <input type="checkbox"/>	DLP <input type="checkbox"/>	CARD_ISQUE <input type="checkbox"/>					
DM I <input type="checkbox"/>	ENFDIG <input type="checkbox"/>	NEOPLASIA <input type="checkbox"/>	ANEMIA <input type="checkbox"/>	OBESIDAD <input type="checkbox"/>					
EPOC <input type="checkbox"/>	ENF_TIROID <input type="checkbox"/>	FUMADOR <input type="checkbox"/>	IRC <input type="checkbox"/>						
HBP <input type="checkbox"/>	ALERGIAS <input type="checkbox"/>	ACXFA <input type="checkbox"/>	SAOS <input type="checkbox"/>						
MDZi (mg): <input type="text"/>		Sevo <input type="checkbox"/>		RIP <input type="checkbox"/>					
D+N (mg/Kg/h): <input type="text"/>		Entropia <input type="checkbox"/>		SIN CEC <input type="checkbox"/>					
Awake RE: <input type="text"/>		PreCEC RE min: <input type="text"/>		PreCEC RE max: <input type="text"/>					
Awake SE: <input type="text"/>		PreCEC SE min: <input type="text"/>		PreCEC SE max: <input type="text"/>					
CEC RE min: <input type="text"/>		CEC RE max: <input type="text"/>		PostCEC RE min: <input type="text"/>		PostCEC RE max: <input type="text"/>			
CEC SE min: <input type="text"/>		CEC SE max: <input type="text"/>		PostCEC SE min: <input type="text"/>		PostCEC SE max: <input type="text"/>			
P1-24h: <input type="text"/>		P1-7d: <input type="text"/>							
P2-24h: <input type="text"/>		P2-7d: <input type="text"/>							
P3-24h: <input type="text"/>		P3-7d: <input type="text"/>							
P4-24h: <input type="text"/>		P4-7d: <input type="text"/>							
P5-24h: <input type="text"/>		P5-7d: <input type="text"/>							
						DIO <input type="checkbox"/>			

Registro: 1 de 1 Sin filtro Buscar

ANEXO 3: CLASIFICACIÓN DE RIESGO ASA.

En 1961 la American Society of Anaesthesiologists (ASA) estableció una clasificación que describe el estado preoperatorio de los pacientes según la presencia de determinadas patologías. Aunque su finalidad inicial no era establecer grupos de riesgo, posteriormente se comprobó una correlación positiva entre esta clasificación y la mortalidad relacionada con el acto anestésico.

Si se trata de una urgencia se añade ‘U’ a la clase de riesgo. ‘E’ en terminología inglesa.

ASA I:

Paciente sin alteración orgánica, fisiológica, bioquímica o psiquiátrica.

El proceso patológico por el que se realiza la intervención es localizado y no produce alteración sistémica.

ASA II:

Paciente con enfermedad sistémica leve a moderada, producida por el proceso que se interviene o por otra patología. Por ejemplo: HTA bien controlada, asma bronquial, anemia, DM bien controlada, obesidad leve etc.,

ASA III:

Paciente con alteración sistémica grave o enfermedad de cualquier etiología, aunque no sea posible definir un grado de discapacidad. Por ejemplo: paciente con ángor,

estado post-IAM, HTA mal controlada, obesidad mórbida, patología respiratoria sintomática (asma, EPOC) etc.

ASA IV:

Paciente con alteraciones sistémicas graves que amenazan constantemente la vida del paciente, no siempre corregible con la intervención. Por ejemplo: paciente con ágor inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad respiratoria incapacitante, fallo hepatorrenal etc.

ASA V:

Paciente moribundo, con pocas posibilidades de supervivencia, sometido a la intervención como único recurso para salvar su vida.

ASA VI:

Paciente donante de órganos para trasplante, en estado de muerte cerebral.

ANEXO 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO.



HOSPITAL UNIVERSITARIO
MIGUEL SERVET

Avda. Isabel la Católica, 1 y 3
50009 ZARAGOZA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ANESTESIA GENERAL

Nombre del paciente

Nombre del médico que le informa

Fecha

En qué consiste la anestesia general

La anestesia es un procedimiento cuya finalidad es realizar una operación sin dolor. Para anestesiarse a Ud. es preciso pinchar una vena por la que se le administrará los sueros y medicamentos necesarios según su situación y el tipo de cirugía prevista.

Por el efecto de los fármacos anestésicos estará dormido y relajado durante la cirugía. Durante la anestesia es preciso colocarle un tubo, a través de la boca o la nariz, que llega hasta la tráquea (conducto que comunica la boca con los pulmones). Este tubo se conecta a un respirador cuya función es mantener la respiración.

Unos adhesivos con unos cables colocados en el pecho permitirán el control de su función cardíaca.

El médico anestesiólogo es el encargado de controlar todo este proceso de principio a fin y tratar las posibles complicaciones que pudieran surgir.

Riesgos típicos de la anestesia general

-Excepcionalmente, la introducción del tubo hasta la tráquea puede entrañar alguna dificultad y, a pesar de hacerlo con cuidado, dañar algún diente.

-Durante la colocación del tubo puede pasar al pulmón parte del contenido del estómago y ocasionar alteraciones respiratorias. Una forma de prevenir esta complicación es guardar ayuno absoluto, al menos durante 6 horas, antes de la intervención programada. Esta complicación es seria pero muy poco frecuente.

-La administración de los "sueros" y los medicamentos que son imprescindibles durante la anestesia pueden producir, excepcionalmente, reacciones alérgicas. Estas reacciones pueden llegar a ser graves pero tienen carácter extraordinario.

Es necesario que Ud. sepa que las Sociedades Españolas de Anestesiología y Reanimación y de Alergología e Inmunología Clínica y los expertos de la Dirección General del Instituto Nacional de la Salud desaconsejan la práctica sistemática de pruebas de alergia a los medicamentos anestésicos, por considerar que no es adecuado hacerlo en pacientes sin historia previa de reacción adversa a los mismos, al igual que ocurre con el resto de los medicamentos. Además estas pruebas no están libres de riesgo, y, aún siendo su resultado negativo, los anestésicos probados pueden producir reacciones adversas durante el acto anestésico.

-Como consecuencia de su estado clínico puede ser necesario transfundirle sangre (o algún derivado de ella) que procede de donantes sanos que no reciben ninguna compensación económica por la donación.

Cada donación es analizada con técnicas de máxima precisión para la detección de determinadas enfermedades infecciosas (p. ej: hepatitis, sida, etc.) que se transmiten por la sangre. A pesar de ella la sangre y/o sus componentes pueden seguir transmitiendo esas enfermedades, aunque con un riesgo de muy baja frecuencia.

Al igual que los medicamentos la sangre y sus componentes pueden dar lugar a reacciones transfusionales.

-Después de la anestesia, durante algunas horas, pueden aparecer algunas molestias como ronquera, náuseas y vómitos.

Riesgos Personalizados

Estos riesgos están relacionados con el estado de salud previo del paciente, y los más significativos son:

Declaro que he sido informado por el médico de los riesgos de la anestesia, que me han explicado las posibles alternativas y que sé que, en cualquier momento, puedo revocar mi consentimiento.

Estoy **satisfecho** con la información recibida, he podido formular todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

En consecuencia doy mi **Consentimiento** para ser anestesiado.

Firma del paciente,

Firma del Médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente con indicación del carácter con el que interviene (padre, madre, tutor, etc.)

Firma, _____

D.N.I. _____

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA:

-
- ¹ Heier T, Steen PA. Assessment of anaesthesia depth. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1087-1100.
- ² Heier T, Steen PA. Awareness in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1073-1086.
- ³ Ghoneim MM. Awareness during anesthesia. *Anesthesiology*. 2000; 92: 597-602.
- ⁴ Schwender D, Klasing S, Daunderer M, Madler C, Pöppel E, Peter K. Awareness during general anesthesia. Definition, incidence, clinical relevance, causes, avoidance and medicolegal aspects. *Anaesthesist*. 1995 Nov;44(11):743-54.
- ⁵ Jones JG, Konieczko K. Hearing and memory in anaesthetised patients. *Br Med J*. 1986; 292: 1291-1293.
- ⁶ Gómez-Arnau JL, Porras MC, Bartolomé A. Memoria, percepción y anestesia. En: Torres LM, Aguilar JL, de Andrés JA, de León O, Gómez-Luque A, Montero A. *Tratado de Anestesiología y Reanimación*. Madrid: Arán; 2001. p. 735-53.
- ⁷ Klapfta JM, Roizen M. Current understanding of patients' attitudes toward and preparation for anaesthesia : a review. *Annaesth analg* 1996; 83: 1314-21.
- ⁸ Griffith HR, Johnson GE. Use of curare in general anesthesia. *Anestthesthesiology*. 1942; 3: 418-420.
- ⁹ Bernard C. Le curare. *La science experimentale*. Paris, Baillière et Fils, 1878.
- ¹⁰ Crile G. George Crile, an autobiography. Philadelphia: Lippincott; 1947. p. 197.
- ¹¹ Harroun P, Beckert FE, Fisher CW. The physiologic effects of curare and its use as an adjunct to anesthesia. *Surg Gynecol Obstet*. 1947; 84: 491-498.

-
- ¹² Editorial. Curare in anesthesia. *Lancet*. 1945; ii: 81-82.
- ¹³ Zuck D. Awareness during operation. *Br Med J*. 1978 Feb 4;1(6108):300.
- ¹⁴ Artusio JF. Ether analgesia during major surgery. *JAMA*. 1955; 157: 33-36.
- ¹⁵ Cheek DB. Unconscious perception of meaningful sounds under surgical anesthesia as revealed under hypnosis. *Am J Clin Hypn*. 1959; 1: 101-113.
- ¹⁶ Levinson BW. States of awareness under general anaesthesia. A case history. *Med Proc S Afr*. 1965; 243-5.
- ¹⁷ Levinson BW. States of awareness during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1965; 37 (7): 544-6.
- ¹⁸ Graff TD, Phillips OC. Consciousness and pain during apparent surgical anesthesia; report of a case. *J Am Med Assoc*. 1959 Aug 22;170(17):2069-71.
- ¹⁹ Mushin WW. Analgesics as Supplements During Anaesthesia. *Proc R Soc Med*. 1951 Oct;44(10):840-844.
- ²⁰ Alment EAJ. Consciousness During Surgical Operations. *Br Med J*. 1959; 2(5161):1258.
- ²¹ Winterbottom EH. Insufficient Anaesthesia. *Br Med J*. 1950 Jan 28;1(4647):247-8.
- ²² Hutchinson R. Awareness during surgery. A study of its incidence. *Br J Anaesth*. 1960; 33: 463-9.
- ²³ No authors listed. Editorial: Awareness during anaesthesia. *Br Med J*. 1976 Apr 24;1(6016):977.
- ²⁴ Leigh JM, Conway CM. Awareness during anaesthesia. *Br Med J*. 1969 Oct 25;4(5677):233-4.
- ²⁵ Leaming HL. Awareness during anaesthesia. *Br Med J*. 1969 Oct 4;4(5674):51.

-
- ²⁶ Turner DJ, Wilson J. Effect of diazepam on awareness during caesarean section under general anaesthesia. *Br Med J*. 1969 Jun 21;2(5659):736-7.
- ²⁷ Wilson J, Turner DJ. Awareness during caesarean section under general anaesthesia. *Br Med J*. 1969 Feb 1;1(5639):280-3.
- ²⁸ Smith AM, McNeil WT. Awareness during anaesthesia. *Br Med J*. 1969 Mar 1;1(5643):572-3.
- ²⁹ Crawford JS. Awareness during operative obstetrics under general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1971 Feb;43(2):179-82.
- ³⁰ Pandit SK. Awareness during operative obstetrics under general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1972 Mar;44(3):282.
- ³¹ Crawford JS, Harley NF, Bland EP, Shah EI. Awareness during anaesthesia. *Br Med J*. 1969 Feb 22;1(5642):508.
- ³² Faithfull NS. Awareness during anaesthesia. *Br Med J*. 1969 Apr 12;2(5649):117.
- ³³ Ayre P. Awareness during anaesthesia. *Br Med J*. 1969 Apr 12;2(5649):117.
- ³⁴ Meyer B C, Blacher R S. A traumatic neurotic reaction induced by succinylcholine chloride. *N Y State J Med*. 1961; 61:1255-61.
- ³⁵ Blacher R. On awakening during surgery: a Syndrome of traumatic neurosis. *Journal of the American Medical Association*. 1975; 234: 67 - 68.
- ³⁶ Kurland P. A new technique for dental analgesia. *British Dental Journal*. 1968; 125(7): 302 – 4.
- ³⁷ Turner DJ, Wilson J. Effect of diazepam on awareness during caesarean section under general anaesthesia. *Br Med J*. 1969; 2(5659):736-7.

-
- ³⁸ Gordon NH, Turner DJ. Oral paediatric premedication. A comparative trial of either phenobarbitone, trimeprazine or diazepam with hyoscine, prior to guillotine tonsillectomy. *Br J Anaesth*. 1969; 41(2):136-42.
- ³⁹ Duncan AW, Barr AM. Diazepam premedication and awareness during general anaesthesia for bronchoscopy and laryngoscopy. *Br J Anaesth*. 1973 Nov; 45 (11): 1150-2.
- ⁴⁰ Waters DJ. Factors causing awareness during surgery. *Br J Anaesth*. 1968 Apr;40(4):259-64.
- ⁴¹ Mainzer J Jr. Awareness, muscle relaxants and balanced anaesthesia. *Can Anaesth Soc J*. 1979 Sep;26(5):386-93.
- ⁴² Wilson J, Lewis SA, Jenkinson JL. Electroencephalographic investigation of awareness during anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1970 Sep;42(9):804-5.
- ⁴³ Rosner BS, Clark DC. Neurophysiologic effects of general anesthetics. *Anesthesiology* 1973; 38: 564.
- ⁴⁴ Bimar J, Bellville JW. Arousal reactions during anesthesia in man. *Anesthesiology*. 1977 Nov;47(5):449-54.
- ⁴⁵ Dubois M, Savege TM, O'Carroll TM, Frank M. General anaesthesia and changes on the cerebral function monitor. *Anaesthesia*. 1978 Feb;33(2):157-64.
- ⁴⁶ Eisele V, Weinreich A, Bartle S. Perioperative awareness and recall. *Anesth Analg*. 1976 Jul-Aug;55(4):513-8.
- ⁴⁷ McKie BD, Thorp EA. Awareness and dreaming during anaesthesia in a paediatric hospital. *Anaesth Intensive Care*. 1973 Aug;1(5):407-14.
- ⁴⁸ Glass PS. Prevention of awareness during total intravenous anesthesia. *Anesthesiology*. 1993 Feb;78(2):399-400.
- ⁴⁹ Bennett S. Propofol and awareness: III. *Anesthesiology*. 1992 Dec;77(6):1232-3.
- ⁵⁰ Ranta SO, Laurila R, Saario J, et al. Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors. *Anesth Analg*. 1998;86:1084-9.

-
- ⁵¹ Breckenridge JL, Aitkenhead AR. Awareness during anaesthesia: a review. *Ann R Coll Surg Engl.* 1983 Mar;65(2):93-6.
- ⁵² Sebel PS, Bovill JG, Wauquier A, Rog P. Effects of high-dose fentanyl anesthesia on the electroencephalogram. *Anesthesiology.* 1981 Sep;55(3):203-11.
- ⁵³ Mainzer J Jr. Awareness during fentanyl anesthesia. *Anesthesiology.* 1982 Apr;56(4):331-2.
- ⁵⁴ Dwyer RC, Rampil IJ, Eger EI 2nd, Bennett HL. The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 1994 Aug;81(2):403-9.
- ⁵⁵ Cundy JM. Post traumatic stress disorders. *Br J Anaesth.* 1995 Oct;75(4):501-2.
- ⁵⁶ Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia: facts and feelings. *Anesthesiology.* 1993;79: 454-64.
- ⁵⁷ Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Klasing S, Forst H, Madler C. Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anaesth.* 1998 Feb; 80(2):133-9.
- ⁵⁸ Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia: a closed claim analysis. *Anesthesiology.* 1999; 90: 1053-61.
- ⁵⁹ Goldmann L. Information-processing under general anaesthesia: a review. *J R Soc Med.* 1988 Apr;81(4):224-7.
- ⁶⁰ Ghoneim MM, Block RI. Learning and memory during general anesthesia: an update. *Anesthesiology.* 1997 Aug;87(2):387-410.
- ⁶¹ Thornton C, Sharpe RM. Evoked responses in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1998 Nov;81(5):771-81.
- ⁶² Jones JG. Perception and memory during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1994; 73: 31-37.
- ⁶³ Griffiths D, Jones JG. Awareness and memory in anaesthetized patients. *Br J Anaesth.* 1990; 65:603-606.

⁶⁴ Aitkenhead AR. Awareness during anaesthesia: when is an anaesthetic not an anaesthetic? *Can J Anaesth.* 1996; 43: 206-211.

⁶⁵ Andrade J, Jones JG. Is amnesia for intraoperative events good enough? *Br J Anaesth.* 1998; 80: 575-576.

⁶⁶ Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Sentinel Event Alert. Preventing and managing the impact of anesthesia awareness. Issue 32, October 2004.

⁶⁷ Tunajek S. Considerations for Policy development: Unintended Intraoperative Awareness. American Association of Nurse Anesthetists. April 2005.

⁶⁸ Unintended intraoperative awareness during general anesthesia. Department of Anesthesiology. University Hospitals of Cleveland. Case western Reserve University 2004.

⁶⁹ Bispectral index Monitor. Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC). Canada 2004.

⁷⁰ Medical Advisory Secretariat: Bispectral Index Monitor. Ministry of Health and Long Term Care. Ontario (Canada) 2004.

⁷¹ American Anesthesiologists Asociation House of Delegates. Practice Advisory for Intraoperative Awareness and Brain Function Monitoring, 2005.

⁷² Porras Muñoz MC, Peña García L. Prevención del despertar intraoperatorio. En: *Despertar Intraoperatorio*. Madrid: Ergon; 2006. p.13-21.

⁷³ Orser BA, Mazer CD, Baker AJ. Awareness during anesthesia. *CMAJ.* 2008 Jan 15;178(2):185-8.

⁷⁴ Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet.* 2000; 355:707–11.

⁷⁵ Myles PS, Williams DL, Hendrata M, et al. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth.* 2000;84:6–10.

-
- ⁷⁶ Osterman JE, Hopper J, Heran WJ, et al. Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23:198–204.
- ⁷⁷ Samuelson P, Brundin L, Sandin RH. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. *Anesthesiology*. 2007; 106(1): 26-32.
- ⁷⁸ Lennmarken C, Sydsjo G. Psychological consequences of awareness and their treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007 Sep;21(3):357-67.
- ⁷⁹ Ranta S, Ranta V, Aromaa URanta S, Ranta V, Aromaa U. The claims of compensation for awareness with recall during general anaesthesia in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Mar;41(3):356-9.
- ⁸⁰ Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim M et al. The incidence of awareness during Anesthesia: a Multicenter United States study. *Anesth Analg*. 2004; 99: 833–9.
- ⁸¹ Hargrove RL. Awareness under anaesthesia. *Journal of the Medical Defence Union*. 1987; 3: 9-10.
- ⁸² Apfelbaum JL, Grasela TH, Hug CC, et al. The initial clinical experience of 1819 physicians in maintaining anesthesia with propofol: characteristics associated with prolonged time to awakening. *Anesth Analg*. 1993; 77: S10–14
- ⁸³ Gan TJ, Glass PS, Sigl J, et al. Women emerge from general anesthesia with propofol / alfentanil / nitrous oxide faster than men. *Anesthesiology*. 1999; 90:1283-7.
- ⁸⁴ Hoymork SC, Raeder J, Grimsmo B, Steen PA. Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanyl and propofol for laparoscopic surgery. *Br J Anaesth*. 2003; 91: 773–80.

-
- ⁸⁵ Hoymork SC, Raeder J. Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia? *Br J Anaesth*. 2005 Nov;95(5):627-33.
- ⁸⁶ Drover DR, Lemmens HJ. Population pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanyl as a supplement to nitrous oxide anesthesia for elective abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1998 Oct;89(4):869-77.
- ⁸⁷ Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA, Jansen K, Stargatt R. Awareness during anesthesia in children: a prospective cohort study. *Anesth Analg*. 2005 Mar;100(3):653-61.
- ⁸⁸ Blussé van Oud-Alblas HJ, van Dijk M, Liu C, Tibboel D, Klein J, Weber F. Intraoperative awareness during paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009 Jan;102(1):104-10.
- ⁸⁹ Malviya S, Galinkin JL, Bannister CF, Burke C, Zuk J, Popenhagen M, Brown S, Voepel-Lewis T. The incidence of intraoperative awareness in children: childhood awareness and recall evaluation. *Anesth Analg*. 2009 Nov;109(5):1421-7.
- ⁹⁰ Lopez U, Habre W, Laurençon M, Haller G, Van der Linden M, Iselin-Chaves IA. Intraoperative awareness in children: the value of an interview adapted to their cognitive abilities. *Anaesthesia*. 2007 Aug;62(8):778-89.
- ⁹¹ Davidson AJ, Sheppard SJ, Engwerda AL, Wong A, Phelan L, Ironfield CM, Stargatt R. Detecting awareness in children by using an auditory intervention. *Anesthesiology*. 2008 Oct;109(4):619-24.
- ⁹² Davidson AJ, Smith KR, Blussé van Oud-Alblas HJ, Lopez U, Malviya S, Bannister CF, Galinkin JL, Habre W, Ironfield C, Voepel-Lewis T, Weber F. Awareness in children: a secondary analysis of five cohort studies. *Anaesthesia*. 2011 Jun;66(6):446-54.
- ⁹³ Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg*. 2009 Feb;108(2):527-35.
- ⁹⁴ Ghoneim MM. Incidence and risk factors for awareness during anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007; 21: 327 – 43.

-
- ⁹⁵ Guerra F. Awareness and recall. Neurological and psychological complications of surgery and anesthesia. *Intern Anesthesiol Clin*. 1986; 24: 75 – 99.
- ⁹⁶ Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Sakamoto A. Predicting difficult intubation in apparently normal patients. *Anesthesiology*. 2005;103:429–37.
- ⁹⁷ Azar N. Awareness during anesthesia. *Middle East J Anesthesiol*. 1997 Feb;14(1):65-70.
- ⁹⁸ Eldor J, Frankel DZ. Intra-anesthetic awareness. *Resuscitation*. 1991 Apr;21(2-3):113-9.
- ⁹⁹ Bogetz MS, Katz JA. Recall of surgery for major trauma. *Anesthesiology*. 1984 Jul;61(1):6-9.
- ¹⁰⁰ Wang Y, Yue Y, Sun YH, et al. Investigation and analysis of incidence of awareness in patients undergoing cardiac surgery in Beijing, China. *Chin Med J*. 2005 Jul 20;118(14):1190-4.
- ¹⁰¹ Barcina M. Prevención de los episodios de despertar intraoperatorio en cirugía cardíaca. En: *Actualizaciones en Anestesia y Reanimación*. Zahara de los Atunes: Abbott;1993.
- ¹⁰² Tempe DK, Siddiquie RA. Awareness during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999 Apr;13(2):214-9.
- ¹⁰³ Crawford JS. Principles and practice of obstetric anaesthesia. 5th ed. Oxford: Blackwell Science; 1984.
- ¹⁰⁴ Hamer Hodges RJ, Bennet JR, Tunstall ME, Knight RF. General anaesthesia for operative obstetrics. *Br J Anaesth*. 1959; 31:152–63.
- ¹⁰⁵ Crawford JS. Awareness during operative obstetrics under general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1971;43:179–82.
- ¹⁰⁶ Robins K, Lyons G. Intraoperative awareness during general anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2009 Sep;109(3):886-90.

-
- ¹⁰⁷ Moir DD. Anesthesia for Caesarean section: an evaluation of a method using low concentration of halothane and 50 percent of oxygen. *Br J Anaesth*. 1970;42:136–42.
- ¹⁰⁸ Lyons G, Macdonald R. Awareness during Caesarean section. *Anaesthesia*. 1991;46:62–4.
- ¹⁰⁹ Paech MJ, Scott KL, Clavisi O, Chua S, McDonnell N. The ANZCA Trials Group. A prospective study of awareness and recall associated with general anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2008;17:298–303.
- ¹¹⁰ Chin K, Yeo S. Bispectral index values at sevoflurane concentrations of 1% and 1.5% in lower segment cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2004;98:1140–4.
- ¹¹¹ Planas A, Hernández J, Riquelme I. Factores de riesgo del despertar intraoperatorio. En: *Despertar Intraoperatorio*. Madrid: Ergon; 2006. p. 9-12.
- ¹¹² Berry FA, Gregory GA. Do premature infants require anesthesia for surgery? *Anesthesiology*. 1987; 67: 291-3.
- ¹¹³ Rackow H, Salanitro E, Green LT. Frequency of cardiac arrest associated with anesthesia in infants and children. *Pediatrics*. 1961 Nov;28:697-704.
- ¹¹⁴ Keenan RL, Boyan CP. Cardiac arrest due to anesthesia. A study of incidence and causes. *JAMA*. 1985 Apr 26;253(16):2373-7.
- ¹¹⁵ Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG. Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesth Analg*. 1990 Feb;70(2):160-7.
- ¹¹⁶ Morray JP, Geiduschek JM, Caplan RA, Posner KL, Gild WM, Cheney FW. A comparison of pediatric and adult anesthesia closed malpractice claims. *Anesthesiology*. 1993 Mar;78(3):461-7.
- ¹¹⁷ Murat I, Constant I, Maud'huy H. Perioperative anaesthetic morbidity in children: a database of 24,165 anaesthetics over a 30-month period. *Paediatr Anaesth*. 2004 Feb;14(2):158-66.
- ¹¹⁸ Anand KJ, Hansen DD, Hickey PR. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1990 Oct;73(4):661-70.

-
- ¹¹⁹ Anand KJ, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med.* 1992 Jan 2;326(1):1-9.
- ¹²⁰ Duncan HP, Cloote A, Weir PM, Jenkins I, Murphy PJ, Pawade AK, Rogers CA, Wolf AR. Reducing stress responses in the pre-bypass phase of open heart surgery in infants and young children: a comparison of different fentanyl doses. *Br J Anaesth.* 2000 May;84(5):556-64.
- ¹²¹ Gruber EM, Laussen PC, Casta A, Zimmerman AA, Zurakowski D, Reid R, Odegard KC, Chakravorti S, Davis PJ, McGowan FX Jr, Hickey PR, Hansen DD. Stress response in infants undergoing cardiac surgery: a randomized study of fentanyl bolus, fentanyl infusion, and fentanyl-midazolam infusion. *Anesth Analg.* 2001 Apr;92(4):882-90.
- ¹²² Hammer GB, Golianu B. Opioid analgesia in neonates following cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007 Mar;11(1):47-58.
- ¹²³ Pérez A, Calvo JM. Detección del despertar intraoperatorio en pediatría. Incidencia, factores de riesgo y prevención. En: *Despertar Intraoperatorio.* Madrid: Ergon; 2006.p. 31-38.
- ¹²⁴ Drover DR, Lemmens HJ. Population pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanyl as a supplement to nitrous oxide anesthesia for elective abdominal surgery. *Anesthesiology.* 1998 Oct;89(4):869-77.
- ¹²⁵ Albertin A, Casati A, Bergonzi PC, Moizo E, Lombardo F, Torri G. The effect of adding nitrous oxide on MAC of sevoflurane combined with two target-controlled concentrations of remifentanyl in women. *Eur J Anaesthesiol.* 2005 Jun;22(6):431-7.
- ¹²⁶ Albertin A, Dedola E, Bergonzi PC, Lombardo F, Fusco T, Torri G. The effect of adding two target-controlled concentrations (1-3 ng mL⁻¹) of remifentanyl on MAC BAR of desflurane. *Eur J Anaesthesiol.* 2006 Jun;23(6):510-6.
- ¹²⁷ Dedola E, Albertin A, Poli D, La Colla L, Gandolfi A, Martani C, Torri G. Effect of nitrous oxide on desflurane MACBAR at two target-controlled concentrations of remifentanyl. *Minerva Anesthesiol.* 2008 May;74(5):165-72.
- ¹²⁸ Bergman IJ, Kluger MT, Short TG. Awareness during general anaesthesia: a review of 81 cases from the Anaesthetic Incident Monitoring Study. *Anaesthesia.* 2002 Jun;57(6):549-56.

-
- ¹²⁹ Masuda A, Arai Y, Hirota K, Shibuya N, Ito Y: Misuse of infusion pump during propofol anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1998; 145:187–8.
- ¹³⁰ Tong D, Chung F: Recall after total intravenous anaesthesia due to an equipment misuse. *Can J Anaesth*. 1997; 44:73–7.
- ¹³¹ Abeysekera A, Bergman IJ, Kluger MT, Short TG. Drug error in anaesthetic practice: a review of 896 reports from the Australian Incident Monitoring Study database. *Anaesthesia*. 2005 Mar;60(3):220-7.
- ¹³² Cundy JM, Dasey N. An audit of stress disorders related to anaesthesia. In: Bonke B, Bovill JG, Moerman N, eds. *Memory and Awareness in Anaesthesia III*. Assen: Van Gorcum; 1996. p. 143-150.
- ¹³³ Schwender D, Klasing S, Daunerer M, Madler C, Pöppel E, Peter K. Awareness during general anesthesia. Definition, incidence, clinical relevance, causes, avoidance and medicolegal aspects. *Anaesthesist*. 1995 Nov;44(11):743-54.
- ¹³⁴ Ghoneim MM, Block RI, Dhanaraj VJ, Todd MM, Choi WW, Brown CK. Auditory evoked responses and learning and awareness during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000 Feb;44(2):133-43.
- ¹³⁵ Errando CL, Sigl JC, Robles M, Calabuig E, García J, Arocas F, Higuera R, Del Rosario E, López D, Peiró CM, Soriano JL, Chaves S, Gil F, García-Aguado R. Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesth*. 2008 Aug;101(2):178-85.
- ¹³⁶ Heneghan C. Clinical and medicolegal aspects of conscious awareness during anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*. 1993; 31(4):1-11.
- ¹³⁷ Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. *Anesthesiology*. 2006;104:847-64.

-
- ¹³⁸ Jones JG. Awareness during general anesthesia. What are we monitoring? 4th Symposium on Memory and Awareness in Anesthesia, 1999. p. 3-40.
- ¹³⁹ Moerman A, Herregods L, Foubert L, Poelaert J, Jordaens L, D'Hont L, Rolly G. Awareness during anaesthesia for implantable cardioverter defibrillator implantation. Recall of defibrillation shocks. *Anaesthesia*. 1995 Aug;50(8):733-5.
- ¹⁴⁰ Recommendations for Standards of Monitoring during Anaesthesia and Recovery. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 2000.
- ¹⁴¹ Mitchell J. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery. *Anaesthesia*. 2001; 56 (5): 488.
- ¹⁴² Bonhomme V, Hans P. Monitoring depth of anesthesia: is it worth the effort? *Eur J Anaesth*. 2004; 21: 423-8.
- ¹⁴³ Steiner O. Electrophysiological monitoring for the assessment of depth of anaesthesia: myths and realities. 13th World Congress of Anaesthesiologists (Paris) 2004; C081a.
- ¹⁴⁴ Stanski DR, Shafer SL. Monitorización de la profundidad anestésica. In: Miller RD. *Miller Anesthesia*. 6 ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 1227-1264.
- ¹⁴⁵ Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, et al. Description of the EntropyTM algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5TM Entropy module. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48: 154–61
- ¹⁴⁶ Lennmarken C, Bildfors K, Enlund G, Samuelson P, Sandin R. Victims of awareness. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 46: 229-31.
- ¹⁴⁷ Aitkenhead AR. The pattern of litigation against anaesthetists. *Br J Anaesth*. 1994; 73: 10-21.
- ¹⁴⁸ Dowd NP, Cheng DC, Karski JM, Wong DT, Munro JA, Sandler AN. Intraoperative awareness in fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology*. 1998; 89(5): 1068-73.
- ¹⁴⁹ Lyons G, Macdonald R. Awareness during cesarean section. *Anaesthesia*. 1991; 46: 62-4.

-
- ¹⁵⁰ Bein B. Entropy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006 Mar;20(1):101-9.
- ¹⁵¹ Anderson RE, Jakobsson JG. Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent. *Br J Anaesth.* 2004 Feb;92(2):167-70.
- ¹⁵² Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, Viertiö-Oja H. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004 Feb;48(2):145-53.
- ¹⁵³ Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, Mustola S, Høymork S, Nyblom S, Talja P, Sampson T, van Gils M, Viertiö-Oja H. Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia. *Anesthesiology.* 2005 Aug;103(2):274-9.
- ¹⁵⁴ Florin Amzica. Basic physiology of burst-suppression. *Epilepsia.* 2009; 50(Supl. 12): 38–39, 2009.
- ¹⁵⁵ Zhang D, Jia X, Ding H. The effect of anesthetic concentration on burst-suppression of the EEG in rats. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2012 Apr;29(2):223-8, 232.
- ¹⁵⁶ Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth.* 2006 Jul;97(1):85-94.
- ¹⁵⁷ Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2005 Jan;100(1):4-10.
- ¹⁵⁸ Morgan GE, Mikhail MS. Anestésicos no volátiles. In: *Anestesiología clínica.* 3 ed. México D.F: El Manual Moderno; 2003. p. 157 - 183.
- ¹⁵⁹ Luis Navarro JC, Sánchez Peña J, Serra Gómez C. Etomidato. In: *Guías de administración de fármacos.* 3 ed. Madrid: Ergón; 2007. p. 45 - 46.
- ¹⁶⁰ Prieto M, García - Sánchez MJ. Hipnóticos. In: *Torres LM. Tratado de Anestesia y Reanimación.* Madrid: Aran; 2001. p. 867 – 900.

-
- ¹⁶¹ Morgan GE, Mikhail MS. Anestésicos por inhalación. In: Anestesiología clínica. 3 ed. México D.F: El Manual Moderno; 2003. p. 133 – 156.
- ¹⁶² Martin JL, Njoku DB. Metabolismo y toxicidad de los anestésicos inhalatorios modernos. In: Miller RD. Miller Anestesia. 6ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.p. 231 – 72.
- ¹⁶³ Matute E, Santos MA, Alsina E et al. Anestésicos inhalatorios. In: Torres LM. Tratado de Anestesia y Reanimación. Madrid: Arán; 2001. p. 901 – 27.
- ¹⁶⁴ Baden JM, Rice SA. Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics. In: Miller RD, ed. Anesthesia, 4ª ed. New York: Churchill Livingstone; 1999.p. 147 – 73.
- ¹⁶⁵ Iyer RA, Baggs RB, Anders MW. Nephrotoxicity of the glutathione and cysteine S-conjugates of the sevoflurane degradation product 2-(fluoromethoxy)-1,1,3,3, 3-pentafluoro-1-propene (Compound A) in male Fischer 344 rats. J Pharmacol Exp Ther. 1997 Dec;283(3):1544-51.
- ¹⁶⁶ Iyer RA, Anders MW. Cysteine conjugate beta-lyase-dependent biotransformation of the cysteine S-conjugates of the sevoflurane degradation product compound A in human, nonhuman primate, and rat kidney cytosol and mitochondria. Anesthesiology. 1996 Dec;85(6):1454-61.
- ¹⁶⁷ Iyer RA, Anders MW. Cysteine conjugate beta-lyase-dependent biotransformation of the cysteine S-conjugates of the sevoflurane degradation product 2-(fluoromethoxy)-1,1,3,3,3-pentafluoro-1-propene (compound A). Chem Res Toxicol. 1997 Jul;10(7): 811-9.
- ¹⁶⁸ Morgan GE, Mikhail MS. Anestésicos no volátiles. In: Anestesiología clínica. 3 ed. México D.F: El Manual Moderno; 2003. p. 157 – 183.
- ¹⁶⁹ Serrano MS, Carlos R. Benzodiacepinas. In: Torres LM. Tratado de Anestesia y Reanimación. Madrid: Aran; 2001. p. 847 – 865.
- ¹⁷⁰ Luis Navarro JC, Sánchez Peña J, Serra Gómez C. Midazolam. In: Guías de administración de fármacos. 3 ed. Madrid: Ergón; 2007. p. 86 - 87.
- ¹⁷¹ Viviani X. Midazolam: induction, co-induction and maintenance. Cah Anesthesiol. 1995;43(2):153-5.

-
- ¹⁷² Vinik HR, Bradley EL Jr, Kissin I. Triple anesthetic combination: propofol-midazolam-alfentanil. *Anesth Analg*. 1994 Feb;78(2):354-8.
- ¹⁷³ Ibáñez MT, Martí JL. Premedicación en exploraciones fuera del área quirúrgica. In: González JL. Premedicación y profilaxis en anestesiología. Barcelona: Edika Med; 1996. p. 163 – 82.
- ¹⁷⁴ Bion J, Chow B, Bowden M. Aims and methods of assessment of sedation in intensive care. *J Drug Dev*. 1991; 4: 19 – 25.
- ¹⁷⁵ Park GR, Gempeler F. Pharmacology in critically ill patients. In: Park GR, Gempeler F eds. Sedation and analgesia. London: WB Saunders Co; 1993. p. 41 – 74.
- ¹⁷⁶ Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL, Breimer DD, Cohen AF, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite alpha-hydroxymidazolam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1992 Jun;51(6):715-28.
- ¹⁷⁷ Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, Scollo-Lavizzari G, Haefeli WE. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet*. 1995 Jul 15;346(8968):145-7.
- ¹⁷⁸ Dalmas S. Benzodiazepines et antagoniste. In: Lamy M, eds. Pharmacologie en anesthésiologie. Paris: Pradel; 1994. p. 101 – 14.
- ¹⁷⁹ Hiller A, Olkkola KT, Isohanni P, Saarnivaara L. Unconsciousness associated with midazolam and erythromycin. *Br J Anaesth*. 1990 Dec;65(6):826-8.
- ¹⁸⁰ Olkkola KT, Aranko K, Luurila H, Hiller A, Saarnivaara L, Himberg JJ, Neuvonen PJ. A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. *Clin Pharmacol Ther*. 1993 Mar;53(3):298-305.
- ¹⁸¹ Aguilera L. Farmacología comparada de las benzodiacepinas utilizadas en anestesiología - reanimación. In: Aguilera L. Actualizaciones en anestesiología y reanimación. Barcelona: MCR; 1988. p. 135 – 45.

-
- ¹⁸² Calvo R. Nociones generales de la farmacocinética de los anestésicos intravenosos. In: Aguilera L. Actualizaciones en anestesiología y reanimación. Barcelona: MCR; 1988. p. 79 – 90.
- ¹⁸³ Richelson E. Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: a review of the effects on the metabolism of other drugs. *Mayo Clin Proc.* 1997 Sep;72(9):835-47.
- ¹⁸⁴ Lichtenbelt BJ, Olofsen E, Dahan A, van Kleef JW, Struys MM, Vuyk J. Propofol reduces the distribution and clearance of midazolam. *Anesth Analg.* 2010 Jun 1;110(6): 1597-606.
- ¹⁸⁵ Quist Christensen L, Bonde J, Kampmann JP. *Acta Anaesthesiol Scand.* Drug interactions with intravenous and local anaesthetics. 1994 Jan;38(1):15-29.
- ¹⁸⁶ Hendrickx JF, Eger EI 2nd, Sonner JM, Shafer SL. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg.* 2008 Aug;107(2):494-506.
- ¹⁸⁷ Sádaba B, Aranza JR, García E. Fármacos de aplicación en el sistema nervioso (I): Ansiolíticos. *Medicine.* 1999; 107: 4979 – 94.
- ¹⁸⁸ Cuenca E, Álamo C, Coullaut-Jauregui J. Benzodiacepinas: interacciones medicamentosas. In: Benzodiacepinas. Simposium Internacional sobre benzodiacepinas. EGRAF S.A; 1985.
- ¹⁸⁹ Carrero E, Castillo J, Bogdanovich A, Nalde MA. Diclofenac reduces the sedative and hypnotic dosage of midazolam. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1991 Mar-Apr;38(2):127.
- ¹⁹⁰ Carrero E, Castillo J, Bogdanovich A, Lapena C, Nalde MA. Diclofenac does not change the characteristics of anesthetic induction with midazolam. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1993 Jul-Aug;40(4):238-40.
- ¹⁹¹ Morgan GE, Mikhail MS. Relajantes musculares. In: Anestesiología clínica. 3 ed. México D.F: El Manual Moderno; 2003. p. 185 - 206.
- ¹⁹² Álvarez – Gómez JA, González – Miranda F, Brugger AJ. Bloqueantes neuromusculares. In: Torres LM. Tratado de Anestesia y Reanimación. Madrid: Aran; 2001. p. 929 - 966.

-
- ¹⁹³ Luis Navarro JC, Sánchez Peña J, Serra Gómez C. Cisatracurio. In: Guías de administración de fármacos. 3 ed. Madrid: Ergón; 2007. p. 21-22.
- ¹⁹⁴ Naguib M, Lien CA. Farmacología de los miorelajantes y sus antagonistas. In: Miller RD. Miller Anestesia. 6ª ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 481 - 572.
- ¹⁹⁵ Aguilera L, Aguirre I, Martínez A. Cis-atracurio. In: Relajantes musculares en Anestesia y Terapia Intensiva. Madrid: ELA; 1996.
- ¹⁹⁶ Galindo Miranda E. Atracurio. In: Relajantes musculares en Anestesia y Terapia Intensiva. Madrid: ELA; 1996.
- ¹⁹⁷ Calderón E, Panadero A, Fernández Liesa JI, Pernia A, Torres LM. Analgésicos opioides. In: Torres LM. Tratado de Anestesia y Reanimación. Madrid: Aran; 2001: 815 – 45.
- ¹⁹⁸ Duthie DJR. Remifentanil and tramadol. Br J Anaesth. 1998; 81: 51 – 7.
- ¹⁹⁹ Torres LM, Calderón E, Velázquez A. Remifentanilo: indicaciones en anestesia. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 1999; 46: 75 – 80.
- ²⁰⁰ Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass PS. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. Anesthesiology. 1996 Oct;85(4):721-8.
- ²⁰¹ Feiss P. Remifentanil: avantages cliniques en peroperatoire. Cah Anesthesiol. 1997; 45: 223 – 7.
- ²⁰² Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC Jr, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. Anesth Analg. 1995 May;80(5):990-3.
- ²⁰³ Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, Jamerson BD. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. Anesth Analg. 1996 Aug;83(2):348-53.
- ²⁰⁴ Smith MA, Morgan M. Remifentanil. Anesthesia. 1997; 52: 291 – 3.

-
- ²⁰⁵ Egan TD. Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet*. 1995 Aug;29(2):80-94.
- ²⁰⁶ Egan TD. Remifentanyl: an esterase-metabolized opioid. *West J Med*. 1997 Mar;166(3):202.
- ²⁰⁷ Egan TD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: an update in the year 2000. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000 Aug;13(4):449-55.
- ²⁰⁸ Rosow C. Remifentanyl: a unique opioid analgesic. *Anesthesiology*. 1993 Nov;79(5):875-6.
- ²⁰⁹ James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991; 259(2):712-8.
- ²¹⁰ Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC Jr, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*. 1993; 79(5): 893-903.
- ²¹¹ Duthie DJ, Stevens JJ, Doyle AR, Baddoo HH, Gupta SK, Muir KT, Kirkham AJ. Remifentanyl and pulmonary extraction during and after cardiac anesthesia. *Anesth Analg*. 1997; 84(4): 740-4.
- ²¹² Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl (GI87084B). *Anesth Analg*. 1993; 77(5): 1031-40.
- ²¹³ Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanyl versus alfentanyl: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. 1996; 84(4): 821-33. Erratum in: *Anesthesiology*. 1996; 85(3):695.
- ²¹⁴ Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanyl. *Anesthesiology*. 1991 Jan;74(1):34-42.

-
- ²¹⁵ Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, Howell S, Smith RL. Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*. 1995; 83(5): 968-75.
- ²¹⁶ Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. 1993 Nov;79(5):881-92.
- ²¹⁷ Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology*. 1996; 84(4): 812-20.
- ²¹⁸ Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997; 87(3): 533-41.
- ²¹⁹ Pinaud M. Metabolisme et originalité pharmacocinetique du remifentanyl. *Cah Anesthesiol*. 1997; 457: 219 – 22.
- ²²⁰ Luis Navarro JC, Sánchez Peña J, Serra Gómez C. Remifentanilo. In: *Guías de administración de fármacos*. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 129 – 30.
- ²²¹ Schüttler J, Albrecht S, Breivik H et al. A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 1997; 52(4): 307-17.
- ²²² Gold MI, Watkins WD, Sung YF et al. Remifentanyl versus remifentanyl/midazolam for ambulatory surgery during monitored anesthesia care. *Anesthesiology*. 1997; 87(1): 51-7.
- ²²³ Lauwers M, Camu F, Breivik H et al. The safety and effectiveness of remifentanyl as an adjunct sedative for regional anesthesia. *Anesth Analg*. 1999; 88(1): 134-40.
- ²²⁴ Philip BK, Scuderi PE, Chung F et al. Remifentanyl compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. The Remifentanyl / Alfentanil Outpatient TIVA Group. *Anesth Analg*. 1997; 84(3): 515-21.

-
- ²²⁵ Royston D, Kirkham A, Van Acken M. Remifentanyl based total intravenous anesthesia (TIVA) in primary CABG surgery patients: use as sole induction agent and hemodynamic responses throughout surgery. *Anesthesiology*. 1996; 85: A83.
- ²²⁶ Calderon E, Torres LM, Mato M et al. Surgical stress prevention in CABG surgery. Remifentanyl vs fentanyl. *Br J Anaesth*. 1999; 82: A435.
- ²²⁷ Bonome C. Remifentanyl in heart surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2001; 48(10): 476-80.
- ²²⁸ Bell G, Dickson U, Arana A, Robinson D, Marshall C, Morton N. Remifentanyl vs fentanyl/morphine for pain and stress control during pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*. 2004; 14(10): 856-60.
- ²²⁹ Steinlechner B, Dworschak M, Birkenberg B et al. Low-dose remifentanyl to suppress haemodynamic responses to noxious stimuli in cardiac surgery: a dose-finding study. *Br J Anaesth*. 2007; 98(5): 598-603.
- ²³⁰ Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M et al. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanyl infusion. *Br J Anaesth*. 2007; 99(3):359-67.
- ²³¹ Calderón E, Mato M, Aguado JA et al. Midazolam – Remifentanilo y etomidato en cirugía de revascularización coronaria: efectos hemodinámicas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1999; 46 (Sup I): 30.
- ²³² Sato K, Maekawa S, Seo R et al. Remifentanyl prevents hyperglycemia and reduces insulin use during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Masui*. 2011; 60(4): 441-7.
- ²³³ Royston D. Remifentanyl in cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1995; 10: 77-9.
- ²³⁴ Royston D. Patient selection and anesthetic management for early extubation and hospital discharge: CABG. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998; 12(6 Suppl 2): 11-9.
- ²³⁵ Cohen J, Royston D. Remifentanyl. *Curr Opin Crit Care*. 2001; 7(4): 227-31.

-
- ²³⁶ Geisler FE, de Lange S, Royston D et al. Efficacy and safety of remifentanil in coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind dose comparison study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003 Feb;17(1):60-8.
- ²³⁷ Blumrich W, Meyer K, Priebe HJ. Suitability of total intravenous remifentanil / propofol anaesthesia for intracranial surgery. *Br J Anaesth* 1997; 78:A245.
- ²³⁸ Uchida K, Yasunaga H, Miyata H et al. Impact of remifentanil use on early postoperative outcomes following brain tumor resection or rectal cancer surgery. *J Anesth.* 2012; 26(5): 711-20.
- ²³⁹ Davis PJ, Lerman J, Suresh S et al. A randomized multicenter study of remifentanil compared with alfentanil, isoflurane, or propofol in anesthetized pediatric patients undergoing elective strabismus surgery. *Anesth Analg.* 1997 May;84(5):982-9.
- ²⁴⁰ Shen X, Hu C, Li W. Tracheal extubation of deeply anesthetized pediatric patients: a comparison of sevoflurane and sevoflurane in combination with low-dose remifentanil. *Paediatr Anaesth.* 2012; 22(12): 1179-84.
- ²⁴¹ Shen X, Hu CB, Ye M, Chen YZ. Propofol-remifentanil intravenous anesthesia and spontaneous ventilation for airway foreign body removal in children with preoperative respiratory impairment. *Paediatr Anaesth.* 2012; 22(12): 1166-70.
- ²⁴² Berkenbosch JW, Graff GR, Stark JM, Ner Z, Tobias JD. Use of a remifentanil-propofol mixture for pediatric flexible fiberoptic bronchoscopy sedation. *Paediatr Anaesth.* 2004; 14(11): 941-6.
- ²⁴³ Tsui BC, Wagner A, Usher AG, Cave DA, Tang C. Combined propofol and remifentanil intravenous anesthesia for pediatric patients undergoing magnetic resonance imaging. *Paediatr Anaesth.* 2005 May;15(5):397-401.
- ²⁴⁴ Buerkle H, Yaksh TL. Continuous intrathecal administration of shortlasting mu opioids remifentanil and alfentanil in the rat. *Anesthesiology.* 1996; 84(4): 926-35.
- ²⁴⁵ Yarmush J, D'Angelo R, Kirkhart B et al. A comparison of remifentanil and morphine sulfate for acute postoperative analgesia after total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol. *Anesthesiology.* 1997; 87(2): 235-43.

-
- ²⁴⁶ Dershwitz M, Rosow C. Remifentanyl: a truly short – acting opioid. *Sem Anesth.* 1996; 15: 88 – 96.
- ²⁴⁷ Lipszyc M, Winters E, Engelman E, Baurain M, Barvais L. Remifentanyl patient-controlled analgesia effect-site target-controlled infusion compared with morphine patient-controlled analgesia for treatment of acute pain after uterine artery embolization. *Br J Anaesth.* 2011; 106(5): 724-31.
- ²⁴⁸ Calderón E, Pernia A, De Antonio P, Calderón-Pla E, Torres LM. A comparison of two constant-dose continuous infusions of remifentanyl for severe postoperative pain. *Anesth Analg.* 2001; 92(3): 715-9.
- ²⁴⁹ Calderón E, de Antonio P, Pernia A, García D, Calderón-Pla E, Torres LM. Respiratory depression after postoperative analgesia using remifentanyl. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1999; 46(6): 272-3.
- ²⁵⁰ Servin F. Remifentanyl: when and how to use it. *Eur J Anaesthesiol.* 1997; 15: 41-4.
- ²⁵¹ Bowdle TA, Camporesi EM, Maysick L et al. A multicenter evaluation of remifentanyl for early postoperative analgesia. *Anesth Analg.* 1996; 83(6): 1292-7.
- ²⁵² Muir HJ, Broadway P. Respiratory arrest with remifentanyl PCA. *Anaesthesia.* 2012; 67(9): 1043-4.
- ²⁵³ Pruefer C, Bewlay A. Respiratory arrest with remifentanyl patient-controlled analgesia--another case. *Anaesthesia.* 2012; 67(9): 1044-5.
- ²⁵⁴ Singh P. Remifentanyl--was it only respiratory arrest? *Anaesthesia.* 2012; 67(9): 1044.
- ²⁵⁵ Bonner JC, McClymont W. Respiratory arrest in an obstetric patient using remifentanyl patient-controlled analgesia. *Anaesthesia.* 2012; 67(5): 538-40.
- ²⁵⁶ Martin GN. *Human Neuropsychology.* London: Prentice Hall; 1998. p. 133 – 166.
- ²⁵⁷ Baddeley A. Working memory. *Science.* 1992; 255: 556 – 9.
- ²⁵⁸ Richardson JTE. Human memory: psychology, pathology and pharmacology. In: Jones JG, ed. *Depth of Anaesthesia.* Bailliere's Clinical Anaesthesiology. 1989; 3: 451 – 471.

-
- ²⁵⁹ Graf P, Schacter DL. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cog*. 1985; 11: 501 – 18.
- ²⁶⁰ Bonebaker AE, Jelicic M, Passchier et al. Memory during general anaesthesia: practical and methodological aspects. *Conscious Cogn*. 1996; 5: 542 – 561.
- ²⁶¹ Hardy TK, Wakely D. The amnesic properties of hyoscine and atropine in pre-anaesthetic medication. *Anaesthesia*. 1962 Jul;17:331-6.
- ²⁶² Brown SS, Dundee JW. Clinical studies of induction agents. XXV. Diazepam. *Br J Anaesth*. 1968 Feb;40(2):108-12.
- ²⁶³ Polster MR. Drug-induced amnesia: implications for cognitive neuropsychological investigations of memory. *Psychol Bull*. 1993; 114(3): 477-93.
- ²⁶⁴ Ghoneim MM, Hinrichs JV. Drugs, memory, and sedation: specificity of effects. *Anesthesiology*. 1997; 87(4): 734-6.
- ²⁶⁵ Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA, Wroński M. The comparative amnestic effects of midazolam, propofol, thiopental, and fentanyl at equisedative concentrations. *Anesthesiology*. 1997; 87(4): 749-64.
- ²⁶⁶ Reber AS. The cognitive unconscious: an evolutionary perspective. *Conscious Cogn*. 1992; 2: 93 – 133.
- ²⁶⁷ Jones JG, Munglani R. Cognition and memory during general anaesthesia. In: Prys – Roberts C, Brown BR Jr, eds. *International Practice of Anaesthesia*. Oxford: Butterworth Heinemann; 1996.
- ²⁶⁸ Andrade J, Munglani R, Jones J et al. Cognitive performance during anaesthesia. *Conscious Cogn*. 1994; 3: 148 – 165.
- ²⁶⁹ Tunstall ME. Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. *Br Med J*. 1977; 1: 1321.

-
- ²⁷⁰ Russell IF. Conscious awareness during general anaesthesia: relevance of autonomic signs and isolated arm movements as guide to depth of anaesthesia. In: Jones JG, ed. *Depth of Anaesthesia*. Bailliere's Clin Anaesthesiol. 1989; 3: 511 – 532.
- ²⁷¹ Russell IF. Midazolam-alfentanil: an anaesthetic? An investigation using the isolated forearm technique. *Br J Anaesth*. 1993; 70(1): 42-6.
- ²⁷² King H, Ashley S, Brathwaite D, Decayette J, Wooten DJ. Adequacy of general anaesthesia for cesarean section. *Anesth Analg*. 1993; 77(1): 84-8.
- ²⁷³ Munglani R, Andrade J, Sapsford DJ, Baddeley A, Jones JG. A measure of consciousness and memory during isoflurane administration: the coherent frequency. *Br J Anaesth*. 1993; 71(5): 633-41.
- ²⁷⁴ Russell IF, Wang M. Absence of memory for intraoperative information during surgery under adequate general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1997; 78(1): 3-9.
- ²⁷⁵ Russell IF, Wang M. Absence of memory for intra-operative information during surgery with total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2001; 86(2): 196-202.
- ²⁷⁶ Wang M. Learning memory and awareness during anaesthesia. In: Adams AP, Cashman JN, eds. *Recent advances in Anaesthesia and Analgesia*. Vol 20. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. p. 83 – 106.
- ²⁷⁷ White DC: Anaesthesia: a privation of the senses. An historical introduction and some definitions. In: Rosen M, Lunn JN, eds. *Consciousness, awareness, and pain in general anaesthesia*. London: Butterworths; 1987. p.1.
- ²⁷⁸ Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth Analg*. 1993; 76: 215.
- ²⁷⁹ Koo Gómez. *Análisis de la profundidad anestésica mediante métodos electroencefalográficos [tesis doctoral]*. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2004.
- ²⁸⁰ Plomley F. Operations upon the eye. *Lancet*. 1847; 1: 134.

-
- ²⁸¹ Snow J. On the inhalation of the vapour of ether in surgical operations: containing a description of the various stages of etherization, and a statement of the result of nearly eighty operations in which ether has been employed in St. George's and University College Hospitals. London: John Churchill; 1847.
- ²⁸² Snow J. On Chloroform and other anesthetics. London: John Churchill; 1858.
- ²⁸³ Gillespie NA. The signs of anaesthesia. *Anesth Analg*. 1943; 22: 275 – 282.
- ²⁸⁴ Guedel AE. Inhalational anesthesia: a fundamental guide. New York: McMillan; 1937.
- ²⁸⁵ Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth*. 2002; 89(1): 156-66.
- ²⁸⁶ Artusio JF Jr. Di-ethyl ether analgesia: a detailed description of the first stage of ether anesthesia in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1954; 111(3): 343-8.
- ²⁸⁷ Woodbridge PD. Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology*. 1957; 18(4):536-50.
- ²⁸⁸ Prys-Roberts C. Anaesthesia: a practical or impractical construct? *Br J Anaesth*. 1987; 59(11): 1341-5.
- ²⁸⁹ Woo R, Seltzer JL, Marr A. The lack of response to suggestion under controlled surgical anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987; 31(7): 567-71
- ²⁹⁰ Eich E, Reeves JL, Katz RL. Anesthesia, amnesia, and the memory/awareness distinction. *Anesth Analg*. 1985; 64(12): 1143-8.
- ²⁹¹ Block RI, Ghoneim MM, Sum Ping ST, Ali MA. Efficacy of therapeutic suggestions for improved postoperative recovery presented during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1991; 75(5): 746-55.
- ²⁹² Argimon JM, Jiménez J. Tamaño de la muestra. In: *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 3 ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 140-150.

-
- ²⁹³ Eger EI. Age, Minimum Alveolar Anesthetic Concentration, and Minimum Alveolar Anesthetic Concentration-Awake. *Anesth Analg*. 2001; 93: 947–53.
- ²⁹⁴ Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1970; 42:535–41.
- ²⁹⁵ Liu WHD, Thorp TA, Graham SG, Aitkenhead AR. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesth*. 1991; 46:435–7.
- ²⁹⁶ Kerssens C, Klein J, Bonke B. Awareness: monitoring versus remembering what happened. *Anaesthesiology*. 2003; 99:570-5.
- ²⁹⁷ Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de Diciembre.
- ²⁹⁸ World Health Organization, Working group on patient safety. Patient safety : rapid assessment methods for assessing hazards : report of the WHO working group meeting, Geneva, Switzerland, 17-19 december 2002. Geneva: WHO; 2003.
- ²⁹⁹ Lynch G, Grant I. Memory and awareness during anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2008; 101(5): 738.
- ³⁰⁰ Hudetz AG, Hemmings HC. Anaesthesia awareness: 3 years of progress. *Br J Anaesth*. 2012; 108(2): 180-2.
- ³⁰¹ Friedberg BL, Pericleous A. Anesthesia awareness campaign persists. *Br J Anaesth*. 2013; 110(6): 1052.
- ³⁰² Pandit JJ, Cook TM, Jonker WR, O'Sullivan E . A national survey of anaesthetists (NAP5 Baseline) to estimate an annual incidence of accidental awareness during general anaesthesia in the UK.. *Anaesthesia*. 2013;68(4):343-53.
- ³⁰³ Avidan MS, Mashour GA. The incidence of intra-operative awareness in the UK: under the rate or under the radar?. *Anaesthesia*. 2013; 68(4): 334-8.
- ³⁰⁴ Schünemann H. Awareness - medico legal aspects. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2013; 48(1): 58-62.

-
- ³⁰⁵ Fang J, Prakash R. Antiseptic phobia in a patient experiencing anesthesia awareness during cleft palate repair surgery: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013.[Epub ahead of print].
- ³⁰⁶ Pilge S, Schneider G. Awareness - clinical relevance. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2013; 48(1): 48-55.
- ³⁰⁷ Kent CD, Mashour GA, Metzger NA, Posner KL, Domino KB. Psychological impact of unexpected explicit recall of events occurring during surgery performed under sedation, regional anaesthesia, and general anaesthesia: data from the Anesthesia Awareness Registry. *Br J Anaesth*. 2013; 110(3): 381-7.
- ³⁰⁸ Prendergast KM, Cullen-Drill M. Anesthesia awareness-induced posttraumatic stress disorder. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2012; 50(11): 39-44.
- ³⁰⁹ Nielsen J. Anaesthetists be'ware ... and alarmed. *Br J Anaesth*. 2008; 101(4): 573.
- ³¹⁰ Leslie K, Chan MT, Myles PS, Forbes A, McCulloch TJ. Posttraumatic stress disorder in aware patients from the B-aware trial. *Anesth Analg*. 2010; 110(3): 823-8.
- ³¹¹ Rothenhäusler HB, Grieser B, Nollert G, Reichart B, Schelling G, Kapfhammer HP. Psychiatric and psychosocial outcome of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective 12-month follow-up study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005; 27(1): 18-28.
- ³¹² Liberzon I, Abelson JL, Amdur RL, King AP, Cardneau JD, Henke P et al. Increased psychiatric morbidity after abdominal aortic surgery: risk factors for stress-related disorders. *J Vasc Surg*. 2006; 43(5): 929-34.
- ³¹³ Pollard RJ, Coyle JP, Gilbert RL, Beck JE. Intraoperative awareness in a regional medical system: a review of 3 years' data. *Anesthesiology*. 2007; 106(2): 269-74.
- ³¹⁴ Aitkenhead AR. Injuries associated with anaesthesia. A global perspective. *Br J Anaesth*. 2005 Jul;95(1):95-109.
- ³¹⁵ Nunes RR, Porto VC, Miranda VT, de Andrade NQ, Carneiro LM. Risk factor for intraoperative awareness. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012; 62(3): 365-74.
- ³¹⁶ Ranta S, Jussila J, Hynynen M. Recall of awareness during cardiac anaesthesia: influence of feedback information to the anaesthesiologist. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996; 40(5): 554-60.

-
- ³¹⁷ Phillips AA, McLean RF, Devitt JH, Harrington EM. Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth.* 1993 Oct;40(10):922-6.
- ³¹⁸ Serfontein L. Awareness in cardiac anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010; 23(1): 103-8.
- ³¹⁹ Celebioğlu B, Pamuk AG, Aypar U, Paşaoğlu I. Use of sevoflurane during cardiopulmonary bypass decreases incidence of awareness. *Eur J Anaesthesiol.* 2002 Apr;19(4):283-7.
- ³²⁰ Lehmann A, Schmidt M, Zeitler C, Kiessling AH, Isgro F, Boldt J. Bispectral index and electroencephalographic entropy in patients undergoing aortocoronary bypass grafting. *Eur J Anaesthesiol.* 2007 Sep;24(9):751-60.
- ³²¹ Ghoneim M. The trauma of awareness: history, clinical features, risk factors, and cost. *Anesth Analg.* 2010; 110(3): 666-7.
- ³²² Ranta S, Jussila J, Hynynen M. Recall of awareness during cardiac anaesthesia: influence of feedback information to the anaesthesiologist. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996; 40(5): 554-60.
- ³²³ Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med.* 2011; 365(7): 591-600.
- ³²⁴ Nordström O, Engström AM, Persson S, Sandin R. Incidence of awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41(8): 978-84.
- ³²⁵ Leslie K, Skrzypek H, Paech MJ, Kurowski I, Whybrow T. Dreaming during anesthesia and anesthetic depth in elective surgery patients: a prospective cohort study. *Anesthesiology.* 2007; 106(1): 33-42.
- ³²⁶ Leslie K, Skrzypek H. Dreaming during anaesthesia in adult patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007; 21(3): 403-14.
- ³²⁷ Hellwagner K, Holzer A, Gustorff B, Schroegendorfer K, Greher M, Weindlmayr-Goettel M et al. Recollection of dreams after short general anaesthesia: influence on patient anxiety and satisfaction. *Eur J Anaesthesiol.* 2003; 20 (4): 282 – 8.